

TESIS DOCTORAL

**APLICACIÓN DEL ESTUDIO
NEUROFISIOLÓGICO EN EL
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE
LOS TEMBLORES Y DE LAS
MIOCLONÍAS**

A Concha

Agradecimientos

Gracias a mis padres por todo su amor y dedicación y por haberme inculcado la ilusión por aprender.

Gracias a Rafa Zornoza por todo su apoyo y enseñanza durante 25 años.

Gracias a mis hijos, por los que hago todas las cosas.

Gracias a mis directores de tesis, los Dres. Francisco Arnalich y Javier Arpa que han sido para mí una auténtica guía e inspiración.

Gracias al Dr. Rodríguez Albariño, que me impulsó a la realización de esta tesis doctoral en sus comienzos y que me ha ayudado y corregido durante toda su realización.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Clasificación y características clínicas de los temblores.....	8
1.1.1. Temblor Fisiológico Exacerbado.....	10
1.1.2. Temblor Esencial.....	11
1.1.3. Temblor Ortostático Primario.....	25
1.1.4. Temblor Primario de la Escritura.....	31
1.1.5. Temblor Distónico.....	32
1.1.6. Temblor Parkinsoniano.....	34
1.1.7. Temblor Ortostático Secundario.....	40
1.1.8. Temblor Cerebeloso.....	41
1.1.9. Temblor de Holmes.....	43
1.1.10. Temblor Secundario a Fármacos.....	44
1.1.11. Temblor Psicógeno.....	46
1.2. Clasificación y características clínicas de las mioclonías.....	47
1.3. Análisis fisiopatológico del temblor.....	52
1. Componente mecánico.....	54
2. Componente reflejo.....	55
3. Oscilación central.....	56
4. Alteración de los bucles de retroalimentación.....	59
5. Estudios en animales.....	60
6. Fisiopatología de los principales temblores.....	60
1.4. Análisis fisiopatológico de las mioclonías.....	72
1.5. Estudios neurofisiológicos del temblor.....	73
1.5.1. Polimiografía.....	74
1. Transductores de amplitud y frecuencia.....	75
2. Acelerómetros.....	76
3. Sensores láser de desplazamiento.....	76
1.5.2. Análisis de frecuencia y amplitud.....	77
1. Análisis espectral de la frecuencia.....	79
2. Análisis de las formas de las curvas.....	81
3. Duración de las salvas musculares.....	81

1.5.3. Comportamiento según las posiciones.....	81
1.5.4. Efecto del sobrepeso.....	84
1.5.5. Estudios de coherencia.....	85
1. Coherencia EEG-EMG.....	85
2. Coherencia MEG-EMG.....	86
3. Coherencia EMG entre lados.....	87
1.5.6. Análisis del patrón de activación.....	88
1.5.7. Reseteo.....	89
1.5.8. Análisis del disparo de las unidades motoras.....	90
1.5.9. Estimulación magnética transcraneal.....	91
1.5.10. Aplicaciones con fines terapéuticos.....	91
1.5.11. Registros de larga duración.....	92
1.5.12. Monitorización videográfica.....	94
1.5.13. Tablas digitales.....	94
1.5.14. Posturografía.....	94
1.5.15. Estudios de monitorización terapéutica.....	95
1.6. Estudios neurofisiológicos de las mioclonías.....	98
1.6.1. Polimiografía-EEG.....	99
1.6.2. Promediación retrógrada.....	99
1.6.3. Potenciales evocados somatosensoriales.....	100
2. OBJETIVOS.....	101
3. MÉTODOS.....	102
3.1. Pacientes. Evaluación clínica.....	103
3.1.1. Preparación.....	103
3.1.2. Historia Clínica Orientada.....	103
1. Datos de la anamnesis.....	103
2. Inspección.....	104
3. Exploración visual.....	104
4. Exploración clínica.....	105
3.2. Estudio polimiográfico básico.....	106
1. Descripción del equipo.....	108
2. Músculos utilizados.....	109
3. Acelerómetro.....	110

4. Electrodos EMG de superficie.....	111
5. Maniobras básicas.....	111
6. Variables estudiadas.....	114
3.3. Estudios neurofisiológicos específicos.....	117
3.4. Estudios de las mioclonías.....	118
3.5. Revisión de la evolución y diagnóstico sindrómico definitivo.....	119
4. RESULTADOS.....	121
4.1. Resultados generales de la serie.....	121
4.2. Resultados según la tipología del temblor.....	130
1. Temblor Fisiológico Exacerbado.....	130
2. Temblor Esencial.....	133
3. Temblor Ortostático Primario.....	138
4. Temblor Primario de la Escritura.....	141
5. Temblor Distónico.....	143
6. Temblor Parkinsoniano.....	145
7. Temblor Ortostático Secundario.....	150
8. Temblor Cerebeloso.....	156
9. Temblor de Holmes.....	159
10. Temblor Secundario a Fármacos.....	162
11. Temblor Psicógeno.....	164
12. Temblores de origen desconocido y otros trastornos del movimiento.....	167
13. Estudios de monitorización terapéutica.....	172
4.3. Resultados según la tipología de las mioclonías.....	172
5. DISCUSIÓN.....	181
1. Temblor Fisiológico Exacerbado.....	181
2. Temblor Esencial.....	183
3. Temblor Ortostático Primario.....	187
4. Temblor Primario de la Escritura.....	189
5. Temblor Distónico.....	189
6. Temblor Parkinsoniano.....	190
7. Temblor Ortostático Secundario.....	194

8. Temblor Cerebeloso.....	196
9. Temblor de Holmes.....	197
10. Temblor Secundario a Fármacos.....	199
11. Temblor Psicógeno.....	201
12. Mioclonías.....	204
6. CONCLUSIONES.....	206
1. Significación diagnóstica.....	206
2. Diseño de protocolos.....	211
7. BIBLIOGRAFÍA.....	218
8. SIGLAS.....	236
9. APÉNDICE DE DOCUMENTOS.....	237

Aplicación del estudio neurofisiológico en el diagnóstico diferencial del temblor y de las mioclonías.

“Todo temblor humano se debe a una oscilación en los reflejos periféricos o centrales o a oscilaciones sincronizadas neuronales”
Stein and Lee, 1981

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Clasificación y características clínicas de los temblores

El temblor se define por la presencia de movimientos involuntarios, aproximadamente rítmicos y sinusoidales con un particular perfil de amplitud y frecuencia de una parte del cuerpo (1). Es el trastorno del movimiento más frecuente y, particularmente, el Temblor Esencial (TE) es el más frecuente en el hombre. Puede ser parte de un conjunto de síntomas correspondientes a una enfermedad determinada, o existir como manifestación independiente.

Existe la posibilidad de clasificarlo atendiendo a criterios etiológicos o patofisiológicos, sin embargo, ambos enfoques presentan aún importantes limitaciones puesto que se desconocen, en muchos casos, tanto sus causas como el conjunto de los mecanismos subyacentes. Por esa razón, el *gold standard* en la clasificación de los temblores continúa siendo clínico. Este abordaje permite realizar una clasificación sindrómica que se basa en las características que presenta el temblor, que pueden ser observadas en la exploración convencional (2).

Tras el simposio convocado por la *Movement Disorder Society* (MDS) en el año 1997, el comité científico reunido a propósito constituido por muchos de los mayores expertos en trastornos del movimiento del mundo¹, encabezados por el Dr. Günter Deuschl, MD, elaboró un documento de consenso, publicado al año siguiente en un suplemento de la revista *Movement Disorders* (2), en el que se acordaron las definiciones de los fenómenos clínicos relacionados con el temblor y una detallada clasificación sindrómica.

Ante la presencia de un paciente que presenta este trastorno del movimiento, el diagnóstico preciso del tipo sindrómico de que se trata tiene importantes consecuencias en el asesoramiento sobre el pronóstico y en la elección del tratamiento (3).

Entre las múltiples herramientas diagnósticas de ayuda a este abordaje clínico se encuentra la posibilidad de la realización de estudios neurofisiológicos.

Estos estudios están siendo introducidos progresivamente en el ámbito de la práctica clínica, en el contexto de un aumento de las indicaciones diagnósticas y de monitorización terapéutica tanto de los temblores como de las mioclonías.

La objetividad y precisión del análisis del temblor y la capacidad de detallar con exactitud su frecuencia, sugieren que estos estudios podrían pasar a convertirse en la técnica de referencia para el diagnóstico de algunos temblores. Sin embargo, existen aún pocos trabajos que comparen su eficacia con la de la exploración clínica, en parte por la dificultad que supone validar una herramienta diagnóstica cuando no existe un marcador biológico o hallazgo patológico que permita el diagnóstico definitivo. Louis y colaboradores comparan, en 36 pacientes con TE y 22 controles, la potencia diagnóstica del abordaje clínico y del neurofisiológico y concluyen que ambos presentan un grado de congruencia altísimo, 94,4%, con un intervalo de confianza del 95%= 88,3-100%. Esto sugiere que los protocolos clínicos podrían utilizar tanto un tipo de estudio como el

¹ Los miembros del comité fueron los siguientes: Yves Agid, Francia; Meter Bain, Gran Bretaña, Alim Louis Benabid, Francia; Reiner Benecke, Alemania; Alfredo Berardelli, Italia; Mitchell Brin, EEUU; David J. Brooks, Gran Bretaña; Günter Deuschl, Alemania; Roger Elble, EEUU; Stan Fahn, EEUU; Leslie Findley, Gran Bretaña; Marl Halett, EEUU; Joseph Jankovic, EEUU; William c. Soller, EEUU; Paul Krack, Alemania; Anthony E. Lang, Canada; Andrew Lees, Gran Bretaña; Carl H Lüking, Alemania; C. David Madsen, Gran Bretaña; J.A. Obeso, España; Wolfgang H. Oertel, Alemania; Wermer Poewe, Austria; Pierre Polar, Francia; Niall Quinn, Gran Bretaña; John C. Rothwell, Gran Bretaña; Hiroshi Shibasaki, Japón; Philip Thompson, Australia y Eduardo Tolosa, España.

otro. Sin embargo, el estudio refleja también que los resultados no son idénticos: las técnicas neurofisiológicas son capaces de detectar más casos de temblor esencial que no son percibidos por el abordaje clínico convencional (4).

Por otro lado, el *Consenso* establece que para la realización de estudios experimentales es necesaria la utilización de pruebas neurofisiológicas específicas y, concretamente, si la intención es evaluar la eficacia de algún tipo de intervención terapéutica, como la farmacológica, deben incluirse el siguiente conjunto de pruebas:

- 1.- Una escala clínica objetiva de intensidad del temblor.
- 2.- Medidas de destreza de movimiento (métodos volumétricos, etc.).
- 3.- Una escala de afectación de habilidades.
- 4.- Una escala de afectación de la calidad de vida.
- 5.- Una medida neurofisiológica (acelerométrica, EMG, etc.).

Sin embargo, en nuestro entorno estas técnicas se encuentran aún infrautilizadas y no existen centros donde se realicen de forma rutinaria.

A continuación se resumen las características de cada tipo sindrómico según el *Consenso*, completado con algunas actualizaciones más recientes.

1.1.1. Temblor Fisiológico Exacerbado

Se define por la presencia de los dos siguientes criterios:

- 1.- Temblor que se aprecia a simple vista, predominantemente postural y de alta frecuencia.
- 2.- Ausencia de evidencia de enfermedad neurológica subyacente; la causa del temblor es habitualmente reversible.

La definición incluye muchas etiologías diversas, típicamente aquellos temblores que se producen por intoxicación endógena o exógena. La mayor parte de estos temblores son reversibles si se identifica la causa y se corrige.

1.1.2. Temblor Esencial Clásico

El TE, independientemente de su origen esporádico o genético, es el ejemplo típico y más frecuente de temblor cinético.

El término “esencial” proviene del siglo XIX, cuando se aplicaba esta denominación a diversas enfermedades que parecían no tener causa médica y se interpretaban como una característica inherente al sujeto afectado (5).

Fue descrito por vez primera por James Parkinson en 1817 que hizo una descripción diferenciada de este temblor con el parkinsoniano. Una de las primeras comunicaciones con descripción completa de los síntomas en varias familias fue llevada a cabo por un neurólogo de Nueva York, Charles Dana, en 1887 (6). Es considerada una de las enfermedades neurológicas de mayor prevalencia, y el trastorno del movimiento más frecuente, incluso cuando se tiende a infravalorar puesto que, habitualmente, es necesario que los pacientes alcancen una intensidad moderada del temblor para que lleguen a solicitar una evaluación médica. El número que arrojan los diagnósticos hospitalarios, basados en registros clínicos, representa un porcentaje pequeño del total de pacientes con TE, probablemente menos del 1% (7). En el estudio epidemiológico de Rautakorpi, de 171 pacientes mayores de 40 años diagnosticados de TE, procedentes de dos poblaciones rurales finlandesas (8), sólo 19 (11%) habían acudido a una evaluación médica del temblor con anterioridad. Además muchos pacientes y sus familiares, y en ocasiones también los clínicos, consideran la presencia de un temblor leve como un signo fisiológico que acompaña a la edad avanzada, lo que conlleva infravalorar el número de afectados.

La estimación de la prevalencia tiene un margen muy amplio, estaría entre 0,08 y 220 casos por cada 1000 personas. En EEUU existirían 10 millones de personas afectadas. Es 20 veces más prevalente que la Enfermedad de Parkinson (EP). Afecta por igual a hombres y mujeres.

Se considera un cuadro lentamente progresivo y, en algunos pacientes, además de las manos, puede afectar a la cabeza, la voz, la lengua (con disartria asociada), las piernas y

el tronco. Sin embargo, en muchos pacientes, la enfermedad es relativamente no progresiva y el temblor permanece moderado durante toda la vida.

Hasta el momento, los datos poblacionales desmienten la posibilidad de que exista un componente de anticipación generacional, una vez eliminado el factor de confusión del aumento de atención que los descendientes tienen sobre el síntoma (7).

Benito-León y colaboradores han realizado recientemente una estimación de la incidencia del TE en pacientes de más de 65 años de nuestro entorno (9), basándose en los resultados del estudio poblacional de tres regiones de la comunidad de Madrid y de Ávila. Dejando al margen las diferencias significativas encontradas entre estas poblaciones, que el estudio relaciona con las características profesionales de cada una de ellas, la estimación de la incidencia media anual por cada 100,000 habitantes mayores de 65 años en España resulta ser de 616 (95% CI: 447 a 784). Esta estimación es sensiblemente mayor que la realizada por él mismo en el año 2003 (10), posiblemente debido a que sólo se contabilizó a los pacientes con una gravedad suficiente del temblor como para acudir al médico por esta razón y como para que el médico lo anotara en la historia como algo significativo.

Herencia

La primera referencia a la agregación familiar del TE se le atribuye habitualmente al Dr. Most que, en 1836, describe a varios pacientes de la misma familia con el temblor (11). Sin embargo, la primera relación exhaustiva la presenta el Dr. Dana, en el artículo que comenté antes, en una familia con 45 afectados.

Louis y colaboradores muestran las enormes diferencias de agregación familiar publicadas a lo largo del tiempo (Tabla 1) (12)

Pero todos estos trabajos publicados tienen algún problema metodológico importante. En general, no tienen en cuenta el tamaño de las familias ni la edad de sus miembros. Tener una orientación más precisa de la agregación familiar supondría diseñar un estudio ajustado a la edad de individuos en riesgo que están afectados, en familias casos y controles. Por otro lado, los estudios realizados en el servicio representan un sesgo de selección muy alto puesto que se conoce que sólo una pequeña parte de los TE acuden a

la consulta. Por último, otro factor de confusión muy importante es la ausencia de consenso respecto a la definición del TE existente cuando se realizaron todos estos estudios. En definitiva, no se conoce, por el momento, la agregación familiar del TE, aunque en la literatura se suele hablar del 50%. Por tanto, existiría aproximadamente un 50% de casos familiares y el otro 50% serían TE esporádicos.

Estudio	Tipo de estudio	% casos con historia familiar	Año del estudio
Kulcke	Servicio	17,4	1904
Critchley	Servicio	38,1	1972
Matinelli y col	Servicio	43,2	1987
Aiyesimoju y col	Servicio	60,0	1984
Lou and Jankovic	Servicio	62,6	1991
Mengano y col	Servicio	75,4	1989
Latinen	Servicio	79,3	1965
Buserbark	Servicio	96,0	
Rajput y col	Casos	38,7	1984
Hornabrook y Nagurney	Comunidad	18,0	1976
Salemi y col	Comunidad	35,5	1994
Rautakorpi	Comunidad	70,0	1978
Larsson y Sjogren	Comunidad	100,0	1960

Tabla 1. Agregación familiar en el TE

Esta agregación familiar ha hecho suponer siempre un importante papel a la etiología genética, aunque no se han encontrado, por el momento, genes específicos. Se han descrito asociaciones con dos cromosomas diferentes, 3q13 y 2p22 (13;14), que no han sido halladas por otros autores lo que sugiere un alto grado de heterogenicidad genética (15). Abbruzzesse y colaboradores han estudiado paramétricamente a 6 familias italianas con temblor esencial genotipadas con 12 marcadores de las regiones 2p y 3q y las puntuaciones LOD excluyen la asociación con estos *loci*, razón por la que suponen una heterogeneidad genética y la presencia de, al menos, un tercer locus involucrado (16). Ambos genes se encontraron asociados al TE clásico en el año 1997. Gulcher y colaboradores encuentran una puntuación LOD de 3,71 de un locus del cromosoma 3q13 tras aplicar un modelo autosómico dominante al estudio genético de 16 familias islandesas con 75 afectados de TE (13). Por su lado Higgins y colaboradores denominan ETM al gen localizado en 2p22-25 que presenta una puntuación LOD máxima de 5,92. A este gen se le viene llamando actualmente ET2. Este mismo autor ha identificado tres nuevos *loci* polimórficos llamados etm1240(BV012544), etm1231(BV012532) y

etm1234(BV012543) en la región de no recombinación incluida en el intervalo ETM2 del cromosoma 2p24.1(17).

Por otro lado, dentro de la misma familia de afectados, existe una gran variabilidad de edad de comienzo e intensidad del temblor lo que sugiere la existencia de factores ambientales que sirven de modificadores de distintas susceptibilidades genotípicas subyacentes (5).

Factores ambientales

Respecto a estos factores ambientales, ganan protagonismo las hipótesis que subrayan la importancia de distintos tóxicos. Concretamente, dos estudios epidemiológicos los relacionan con los alcaloides β -carboline como la harmina y el harmano y con el plomo. Estos tóxicos tienen una estructura química similar a la 1-metil-4fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina y son altamente neurotóxicos. La administración de alcaloides β -carboline a animales de experimentación produce temblores de acción severos que imitan al TE. La administración experimental de estos tóxicos a voluntarios sanos induce la aparición de un temblor que comparte las características clínicas y de respuesta al tratamiento del TE.

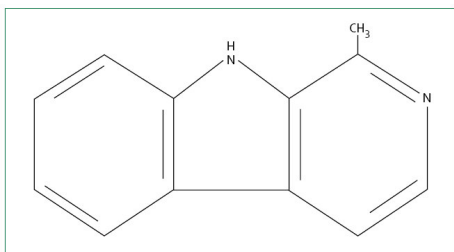


Figura 1. Estructura química del Harmano

Estos tóxicos están en nuestro organismo provenientes de dos fuentes fundamentales. Las fuentes endógenas son mucho menos significativas, cuantitativamente hablando, y se conoce poco de cómo se producen. Otra fuente es completamente exógena y, generalmente, proviene de la ingesta a través de la cadena alimentaria como, por ejemplo, la carne cocinada a altas temperaturas durante tiempo prolongado.

Sin embargo, no se ha encontrado un consumo mayor de estas sustancias en los pacientes con TE, mientras que sí se han objetivado niveles en sangre altos asociados a

los pacientes con TE. Esto, probablemente, sugiere un origen metabólico idiosincrásico del cuadro (18).

El metabolismo de esta amina heterocíclica pasa por la N-oxidación a través del sistema citocromo P-450 hepático, de lo que resulta un metabolito N-hidroxi. La isoforma de P-450 más activa, la CYP1A2 está codificada por su gen que se localiza en el cromosoma 15q22qter. La metabolización del N-hidroxi se produce por acetiltransferasas y, concretamente, de forma especial por la N-acetiltransferasa 2. El gen NAT₂, que así se denomina el gen codificador, se localiza en el cromosoma 8q22. Los pacientes acetiladores lentos tendrían, por tanto, un riesgo aumentado de padecer temblor esencial.

Afectación de la vida diaria:

El TE es considerado habitualmente como un cuadro benigno. Casi todos los pacientes (90-99,5%) identificados por los estudios poblacionales no están tratados, ni siquiera diagnosticados, esto da una idea de su escasa repercusión clínica (19). Sin embargo este temblor puede producir consecuencias físicas y psicosociales importantes. Puede afectar de forma más o menos severa a la escritura, la alimentación, la conversación, el canto, y a varias actividades de la vida diaria. Todos estos problemas aumentan con el paso del tiempo al ir aumentando progresivamente la amplitud del temblor.

También se vienen describiendo algunas alteraciones motoras sobreañadidas como temblor intencional y ataxia e incluso dificultades no motoras como déficits cognitivos leves o cambios en la personalidad (5).

Numerosos autores se han venido refiriendo a estos déficits cognitivos, que se encuentran fundamentalmente restringidos a las funciones frontales ejecutivas y a la memoria (20;21). Recientemente, se ha descrito una alta asociación entre el comienzo tardío del TE y la demencia, que no se observa cuando el temblor comienza antes de los 65 años. Los pacientes con un comienzo del temblor esencial en edades superiores a los 65 años presentaron un 70% de mayor incidencia de demencia que los controles (OR=1,70,95% CI=1,04 a 2,76 p=0,03) (22). Este mismo fenómeno se conoce ampliamente desde hace bastantes años también en la EP (23).

Más allá del déficit cognitivo mismo, recientemente se ha demostrado que el componente mental de la calidad de vida está más afectado que la parte que proviene de su dimensión física, algo que puede sorprender en el marco de una enfermedad considerada un trastorno motor puro. Normalmente, los estudios de calidad de vida evaluaban el impacto que ejercía el tratamiento sobre ella. Sin embargo, el estudio de Lorenz y colaboradores, del departamento de Neurología de la Universidad de Kiel, muestra que la mediana de puntuación en el test de afectación del componente mental en 105 pacientes con TE probable o definitivo se sitúa por debajo del percentil 20 de la población de control sana en Alemania (24), y es similar al referido en otras publicaciones para la distonía cervical o la EP (25).

Siguiendo con la repercusión global en la calidad de vida, más del 90% de los pacientes que solicitan atención médica presentan algún tipo de incapacidad y los pacientes con afectación muy severa pueden ser incapaces de comer o vestirse (26). El 15-25% de los pacientes con historia hospitalaria de TE se ven obligados a jubilarse anticipadamente y el 60% optan no solicitar trabajo o promoción laboral a causa del temblor incontrolado.

Respecto a la mortalidad, no existen, hasta el momento, estudios prospectivos ni de riesgo relativo comparado con sujetos sanos que la estudien. Un estudio longitudinal en pacientes con TE en Rochester, no encuentra diferencias significativas en la expectativa de vida de los pacientes comparados con los controles ajustados por edad y sexo que viven en la misma zona (27).

Características clínicas

La definición y clasificación del TE continúa basándose en los criterios clínicos, aunque ninguna de las características clínicas del TE es completamente sensible ni específica para su diagnóstico (2).

Se trata de un temblor que puede ser posicional o cinético, como se muestra a continuación, como primer criterio del *Consenso* de la MDS.

Un trabajo reciente de Louis y colaboradores compara la exploración clínica realizada en 42 sujetos con TE y 112 controles sanos con control videográfico y concluye que en las situaciones en las que haya que seleccionar uno o dos test como *screening*

poblacional, la maniobra que será más probablemente patológica en el caso del TE será la “dedo-nariz”. En las situaciones en las que se pretenda también descartar a los sujetos normales, las maniobras más relevantes serán: mantener ambos brazos extendidos, beber agua o dibujar una espiral (28).

Se habla de TE, actualmente, para referirse a dos fenómenos diversos. Por un lado, el temblor típicamente hereditario, fundamentalmente postural de las manos y algunas veces de la cabeza, que es el trastorno del movimiento más frecuente y por otro lado, los temblores de origen desconocido que presentan características clínicas diversas.

La clasificación de 1998 proporcionó una síntesis de los criterios clínicos de la presentación habitual del TE. En primer lugar, los temblores de origen desconocido y de características diversas a las que se consideran en el TE clásico quedan excluidos de estos criterios dejando atrás la terminología del *Tremor Investigation Group* (TRIG) que estaba vigente hasta ese momento. Respecto al TE clásico, queda descrito con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- 1.- Temblor postural o cinético bilateral y bastante simétrico que afecta a las manos y los antebrazos, que persiste en el tiempo y es visible clínicamente
- 2.- Puede existir temblor cefálico o de la voz si no existen trastornos posturales

Criterios de exclusión

- 1.- Otros signos neurológicos, especialmente la distonía.
- 2.- Ausencia de causas conocidas de temblor fisiológico exacerbado, incluyendo la exposición a fármacos tremóricos o la presencia de periodos de retirada de medicamentos.
- 3.- Historia o evidencia clínica de temblor psicógeno.
- 4.- Suficiente evidencia de comienzo súbito o de empeoramiento a saltos
- 5.- Temblor ortostático primario.
- 6.- Temblores específicos de posición o específicos de tarea aislados, incluyendo los ocupacionales y el Primario de la Escritura.
- 7.- Temblor de la lengua o la barbilla aislado.
- 8.- Temblor de la pierna aislado.

Quedando, por tanto, también excluida la diferenciación en función del tiempo transcurrido desde el comienzo del temblor, así como su distinción en función de la intensidad del mismo.

Tras esta clasificación del *Consenso*, se han realizado nuevos intentos de presentar criterios clínicos que proporcionen un acercamiento práctico al diagnóstico del TE (29;30). La inspiración de estos autores en el grupo de investigación de la MDS no se oculta, pero realiza una adaptación terminológica e incorpora nuevos criterios.

Criterios centrales (necesarios)

- 1.- Temblor de las manos y los antebrazos bilateral (sin temblor en reposo).
- 2.- Ausencia de otros signos neurológicos con excepción de la rueda dentada.
- 3.- Puede existir temblor cefálico aislado sin signos de distonía.

Criterios secundarios (presentes en el 50% de los pacientes con TE, apoyan el diagnóstico)

- 1.- Más de 3 años de duración.
- 2.- Historia familiar.
- 3.- Respuesta positiva al alcohol.

“Banderas rojas” (el diagnóstico es improbable).

- 1.- Temblor unilateral, de las piernas, rigidez, bradicinesia, temblor en reposo.
- 2.- Alteración de la marcha.
- 3.- Temblor focal.
- 4.- Temblor cefálico aislado con posturas anómalas.
- 5.- Comienzo súbito o rápido.
- 6.- Medicación habitual que pueda provocar o exacerbar el temblor.

Respecto a la presencia de temblor cefálico hay que tener presente su alta frecuencia en el TE, incluso de presentación aislada en un importante número de casos. Una fantástica

revisión de las características clínicas del TE en 350 sujetos realizada por Louis y Jankovic nos muestra la siguiente distribución del temblor (31)²:

Parte corporal	Aislado	Otras zonas además	Total %
Manos	145	169	314(89,7)
Cabeza	24	119	143(40,8)
Voz	1	61	62(40,8)
Pierna	1	47	48(13,7)
Mandíbula	1	8	8(29)
Tronco	1	5	6(1,7)
Lengua	0	5	5(1,4)
Ortostático	0	2	2(0,6)

Tabla 2. Topografía del TE

La proporción de pacientes con temblor cefálico y de las manos simultáneo es entre el 34 y el 53%, según los estudios (5). Los pacientes que presentan temblor cefálico lo hacen en el 75% de los casos con un temblor “de negación” (no-no) (32).

Brenan y colaboradores, en un estudio con 105 pacientes, muestran que el temblor cinético es de una amplitud sensiblemente mayor que el posicional en la mayor parte de los pacientes. De hecho, el 65% de los pacientes presentaron un temblor posicional de amplitud muy pequeña (0 o 1 de la *Clinical Rating Scale*). En base a estos resultados proponen una presencia más relevante del temblor cinético en la definición de *Consenso* del TE (33). Este aspecto ya había sido sugerido indirectamente en el trabajo de Bain y colaboradores, cuando refieren una mayor amplitud media del temblor al dibujar una espiral que en el mantenimiento postural de los brazos (32). El temblor cinético ocurre en la realización de numerosos movimientos voluntarios como escribir, beber, comer y otras actividades de la vida diaria. Deuschl y colaboradores han demostrado recientemente que parte de ese componente cinético es, en verdad, un temblor intencional (34).

² Obsérvese en este caso la no concordancia con los criterios actuales de TE, como en el caso del temblor ortostático. En aquellos momentos también se requería una historia de temblor de al menos 5 años lo que, sin duda, hace engrosar el número de pacientes de la segunda columna. Creemos que ninguna de estas cuestiones disminuye el valor estadístico de lo que se pretende mostrar ahora.

Algunos pacientes con TE desarrollan temblor en reposo. Cohen y colaboradores publicaron recientemente la prevalencia de temblor en reposo en sus pacientes con temblor esencial de un centro de tercer nivel y encontraron un 18,8% de los casos (12/64) (35). Este grupo de pacientes presentaban una duración, intensidad y extensión del cuadro sensiblemente mayores que los otros casos que no presentaban temblor en reposo. El estudio neurofisiológico de la escritura mediante pizarra digital mostraba unas características similares a las de los pacientes con EP, es decir, una velocidad de realización de la espiral lentificada y una disminución de la velocidad de la espiral con el radio aumentada. Estos hallazgos son interpretados por los autores como una extensión de la afectación a los ganglios basales en estos pacientes.

Esto plantea problemas en el diagnóstico diferencial con la EP porque el diagnóstico definitivo depende de este temblor en reposo pero el 93% de los pacientes EP con temblor en reposo también presentan un temblor postural que es idéntico clínicamente al del TE (36;37), especialmente si se presenta al comienzo del cuadro.

La cuestión se vuelve verdaderamente complicada en los raros casos en los que ambos cuadros coexisten. Esta afirmación reabre el debate sobre si existe influencia en la aparición de uno sobre otro, o son dos fenómenos completamente aislados o incluso si el TE no es más que una especie de PD frustrado (38), aspecto que comentaré más adelante a propósito del diagnóstico diferencial.

Ante la ausencia de una prueba diagnóstica segura, la falta de una explicación certera de los mecanismos centrales y periféricos y las similitudes existentes entre este temblor y el parkinsoniano, la identidad del TE es una cuestión que está aún abierta. De hecho, no existe ningún marcador anatómico, neurofisiológico o bioquímico definitivo.

La expresión clínica, la edad de comienzo, la distribución corporal del temblor, la velocidad de progresión del cuadro, la historia familiar y la respuesta al tratamiento es variable (12;39;40). Uno de los trabajos más completos a este respecto, el de Louis ED (41), sobre 115 pacientes con TE (60 de la población general y 55 del ámbito hospitalario) muestra las siguientes diferencias:

- Distribución bimodal de la edad de comienzo, con picos en la segunda y sexta década de la vida.

-Diferencias en la distribución anatómica del temblor. La mayor parte de los pacientes presentaron temblor exclusivamente en los brazos (83%), un porcentaje mucho menor presentaba temblor en los brazos y en la cabeza simultáneamente (13,3%) y sólo el 3,3% temblor exclusivamente cefálico, considerando en todos los casos sólo aquellos pacientes que presentaban un temblor al menos moderado (2 o 3 en la escala de amplitud).

-Ritmo de progresión: existió un grupo amplio de pacientes que presentaron una progresión lenta y otro grupo pequeño de progresión rápida. Este dato presenta varias asociaciones clínicas:

-Asociación entre edad de comienzo y ritmo de progresión: los pacientes que comienzan con el temblor a edades superiores a 60 años presentan una progresión más rápida.

-Asociación entre distribución y progresión: los pacientes que presentan un temblor restringido a los brazos presentan una progresión más lenta que los que lo padecen en brazos y cabeza al mismo tiempo. De estos, la progresión es mayor en el temblor cefálico que en el de los brazos.

Aspectos clínicos	Enfermedad de Parkinson	Temblor esencial
Edad de comienzo	>50	Bimodal 2ª y 6ª década
Sexo	M>=W	M=W
Historia familiar	>25%	>90%
Marcadores genéticos	<i>SNCA</i> α -synuclein gen 4q21-q23 <i>parkin</i> 6q25.2-q27	2p22-p25; 3q13
Asimetría	+++	+
Frecuencia	4-6 Hz	4-10 Hz
Carácter	Reposo Supinación-pronación	Postural, cinético Flexo-extensión
Distribución	Manos, piernas, barbilla, lengua	Manos, cabeza, voz
Datos asociados	Bradicinesia, rigidez, dificultad marcha, inestabilidad postural, microfagia	Sordera, distonía, parkinsonismo
Variantes	Parkinsonismos atípicos	PWT, ortostático, <i>task-specific</i>
Tratamiento	Agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, cirugía	Propanolol, primidona, benzodiacepinas

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del TE y la EP

Por tanto, parece existir una asociación entre edad de comienzo, topografía y ritmo de progresión, que apunta a la existencia de varios subtipos clínicos de TE, probablemente con bases fisiopatológicas diversas.

El trabajo de Deuschl y colaboradores (39) divide también los temblores esenciales en dos grupos. El primero presenta una sincronización entre músculos antagonistas durante la maniobra posicional, reflejos de larga latencia normales y respuesta positiva al propanolol. El segundo grupo presenta actividad alternante entre músculos antagonistas, reflejos de larga latencia aumentados y ausencia de respuesta significativa al propanolol. Probablemente, estas diferencias se corresponden con mecanismos fisiopatológicos diversos.

Este valor que podría tener el patrón de alternancia como variable pronóstica en el tratamiento, de manera que el TE alternante respondería mejor al tratamiento con primidona, mientras que el sincrónico a β -bloqueantes, ha sido desmentido de forma contundente por Milanov y colaboradores en un estudio de 100 pacientes con TE que recibieron ambos tratamientos durante un mes con un periodo de lavado de 20 días entre uno y otro. Lo que sí aparece en este trabajo, es la mejor respuesta a primidona de los temblores esenciales localizados fuera de los miembros y los que son de predominio cinético e intencional (42). Este dato tiene gran importancia derivada del hecho de que la afectación de la vida diaria de los pacientes con temblor cinético intencional, habitualmente de mayor amplitud, es mucho mayor.

Todas estas consideraciones presuponen que el patrón de alternancia es persistente en el tiempo en cada paciente, cuestión en la que, con algunas matizaciones coinciden la mayor parte de los autores en la actualidad.

Golan y colaboradores realizan esta clasificación en tipos I y II, que identifican mediante un análisis detallado de su comportamiento en las distintas posiciones (43). El análisis acelerométrico en el eje Z en las 3 distintas posiciones (15 cm sobre los brazos de la silla, 90° y sosteniendo un vaso cercano a la boca) muestra una distribución de los pacientes en dos tipos. Los TE tipo I varían su frecuencia en función de las distintas posiciones del miembro, mientras que el TE tipo II mantiene una frecuencia invariable.

Sin embargo, no se han establecido, hasta el momento, relaciones entre este comportamiento y la subdivisión referida por Deuschl.

Otras alteraciones neurológicas además del temblor

La presencia de otras alteraciones neurológicas es el primero de los criterios de exclusión del TE, sin embargo, algunos síntomas son característicos. Un ejemplo es la alteración de la marcha, que se produce, en ocasiones, especialmente en los pacientes con temblor intencional. El trabajo realizado por Stolze y colaboradores en el año 2001, cuantifica los cambios que se producen en la marcha de los pacientes con TE, comparándolos con la población normal y con pacientes con patología cerebelosa, mediante un sistema opto-electrónico en tres dimensiones que analiza las características de la marcha convencional y en tándem y muestra una disimetría e incluso ataxia en la marcha de los pacientes con TE intencional similar a la de los pacientes con patología cerebelosa (44).

Varios trabajos han destacado la presencia también de bradicinesia en los pacientes con TE. Duval y colaboradores (45), comparan este dato clínico de los pacientes con TE con los EP y los sujetos normales, encontrando un aumento de la duración del ciclo de prono-supinación en los pacientes con TE, similar al grupo de EP y superior en ambos al de los sujetos normales. Se postula que el temblor mismo pueda tener un efecto mecánico sobre la realización de la tarea en los casos de TE. Estos resultados se encuentran en sintonía con lo encontrados por Montgomery y colaboradores en el año 2000, en un estudio que analiza la bradicinesia en movimientos intencionales guiados externamente (46).

Efecto del alcohol

La reducción de la amplitud del TE con el alcohol se produce entre el 50 y el 70% de los casos. Su especificidad ha provocado que se haya sugerido como criterio diagnóstico del TE (29). Su administración no tiene ningún efecto relevante sobre la frecuencia (47). El efecto sobre la amplitud parece estar relacionado especialmente con las modificaciones que produce sobre su componente central (48). El efecto máximo se produce a los 60 minutos aproximadamente, cercano a los niveles más altos en sangre que se alcanzan entre los 40 y los 80 minutos posteriores a su ingesta.

Se ha postulado también el valor pronóstico positivo de respuesta al tratamiento con β -bloqueantes que tiene el efecto antitremórico del alcohol en estos pacientes (47). Sin embargo, el estudio referido anteriormente de Milanov y colaboradores que demuestra un valor predictivo positivo al patrón síncrono en la respuesta a la administración de alcohol y similar respuesta a los β -bloqueantes de los temblores alternantes y síncronos, concluye que la respuesta al alcohol no constituye una variable predictora de la buena respuesta al tratamiento con β -bloqueantes (49).

Efecto de la edad

La edad disminuye la frecuencia del temblor esencial, independientemente de la duración del temblor en el tiempo (50). Es posible que ésta sea una de las razones por las que el temblor aumenta de amplitud con el paso de los años. Sin embargo, esta afirmación ha sido matizada por el propio Elble que la realizó años antes, al encontrar una disminución de la frecuencia con el paso del tiempo, del orden de 0.06 a 0,08 Hz al año, siguiendo una línea de regresión similar a la que se produce con la edad (51).

Louis ED y colaboradores presentan un estudio con 55 pacientes de la comunidad del norte de Manhattan, Nueva York, y otros 79 hospitalarios, con 13,2 años de evolución de media a los que un neurólogo evalúa dando una puntuación total de gravedad de 0 a 36. El trabajo muestra una asociación muy alta entre la duración de la enfermedad y la puntuación total del temblor. La edad, por su parte, está asociada también de forma independiente con la puntuación total del temblor (52). En la valoración de este trabajo hay que tener en cuenta, en cualquier caso, que la puntuación de gravedad que se adjudica es el resultado del sumatorio de la puntuación de 0 a 3 de 6 distintas maniobras en cada miembro superior, que incluye tanto el temblor posicional como de acción inespecífica como intencional como específica de la tarea. Es decir, es un criterio de gravedad “global”.

No existe, por el momento un estudio longitudinal que analice la influencia de estos factores. La experiencia clínica habitual sugiere que la amplitud aumenta con el paso del tiempo desde el comienzo del cuadro, aunque este dato tampoco ha sido demostrado en estudios longitudinales. Existen trabajos de autores que han seguido a los pacientes durante un determinado periodo de tiempo, como Elble y colaboradores, que realizaron un estudio en 44 pacientes prospectivamente durante 4 años, monitorizando mediante

acelerometría y polimiografía, encontrando un aumento del 29% de la amplitud en el temblor de sus pacientes (7% anual) (51).

Respecto a la mortalidad, hasta hace poco tiempo no existían estudios prospectivos ni de riesgo relativo comparado con sujetos sanos que la estudiase con excepción del estudio longitudinal en pacientes con TE de Rochester, que no encontraba diferencias significativas en la expectativa de vida de los pacientes comparados con los controles ajustados por edad y sexo que viven en la misma zona (27). Sin embargo, un reciente trabajo publicado en *Neurology* por Louis ED, en colaboración con varios autores españoles, presenta datos extraídos del estudio longitudinal de enfermedades neurológicas en España (NEDICES), que indica una mortalidad elevada, comparado con los sujetos control (53).

1.1.3. Temblor Ortostático Primario

Clásicamente, se atribuye la primera descripción del Temblor Ortostático Primario (TOP) al Dr. Heilman que, en 1984 (54), lo define en tres pacientes, caracterizado por una sensación intensa de inestabilidad y un temblor a unos 16 Hz en los miembros inferiores durante la bipedestación. Existen, sin embargo, publicaciones anteriores de otros autores que lo describieron sin atribuirle este nombre (55).

Puede ser observable clínicamente como una vibración fina de los músculos de las piernas e incluso ser oído mediante auscultación muscular, con un sonido similar al de un helicóptero (56).

A los síntomas característicos de sensación de inestabilidad y temblor con la bipedestación, se asocian, en algunas ocasiones, síntomas menos específicos como debilidad o rigidez de las piernas (57).

El temblor ortostático primario constituye así, un síndrome por sí mismo, que se caracteriza por (2):

1.- Sensación subjetiva de inestabilidad en la bipedestación y, sólo en casos severos, durante la marcha. Los pacientes raramente se caen. Ningún paciente tiene problemas sentado o tumbado.

2.- Escasos síntomas clínicos que se limitan, prácticamente, a una vibración visible y, en ocasiones, sólo palpable de los músculos de la pierna (cuádriceps o gemelo) durante la bipedestación.

3.- El diagnóstico se confirma exclusivamente mediante registro EMG, por ejemplo en el cuádriceps, con un patrón típico de 13-18 Hz. Todos los músculos de la pierna, el tronco e incluso el brazo pueden mostrar este temblor, que típicamente está ausente durante la contracción tónica, estando el paciente sentado o tumbado.

El diagnóstico depende, por tanto, críticamente, de la confirmación electromiográfica del patrón de alta frecuencia EMG porque otros temblores o síntomas neurológicos como la acatisia, el temblor cerebeloso, etc., pueden presentar rasgos clínicos similares durante la bipedestación.

Los síntomas desaparecen o disminuyen mucho con la marcha o la sedestación y no presentan otros signos neurológicos (58).

Existe una discordancia entre la inestabilidad objetiva y la sensación que experimentan los pacientes, que puede ser verdaderamente incapacitante. La reducción de la calidad de vida (QOL) en estos pacientes es comparable a la de otros cuadros neurológicos crónicos, como la EP (59). La inestabilidad objetiva de estos pacientes es mayor que la de la población general y presenta una dependencia visual aumentada. La alta inestabilidad subjetiva está posiblemente en relación con la interrupción intermitente de la aferencia sensitiva propioceptiva de las piernas (60).

Por esta razón algunos pacientes tienden a evitar situaciones en las que tengan que permanecer quietos de pie como ir de compras y están continuamente en movimiento. En una desafortunada expresión, a nuestro entender, Gerschlager y colaboradores lo comparan con el personaje del conejo blanco de Alicia en el País de las Maravillas (61).

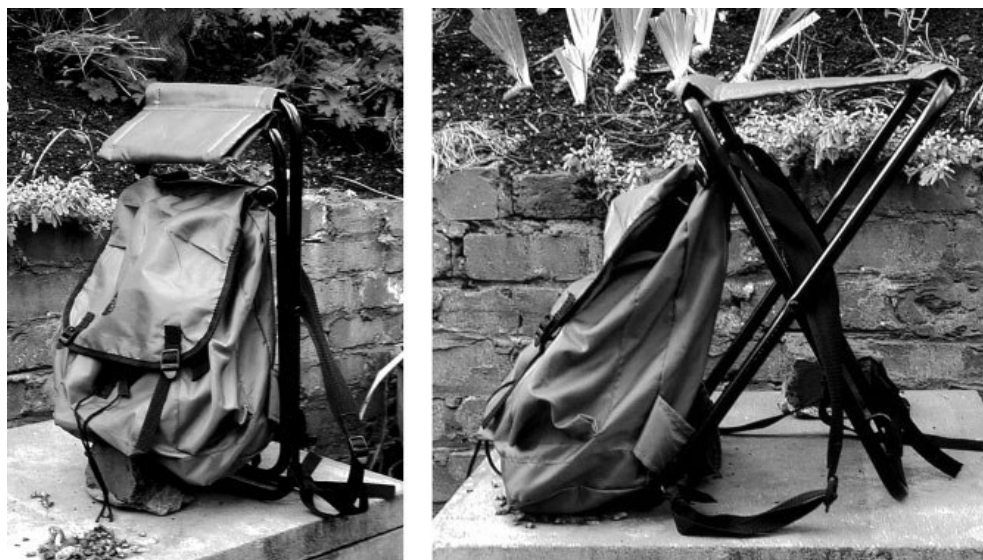


Figura 2. Una paciente del Dr. Bateman del *Royal United Hospital* de *Combe Park*, Inglaterra, ha diseñado una mochila con una banqueta pegada. Se lleva fácilmente, tiene dos bolsillos y es sencilla de poner y quitar. En la imagen de la izquierda se muestra la mochila preparada para ser transportada y en la de la derecha desplegada para servir de auxilio en las situaciones en las que la paciente se detiene. Tomada de (62).

El electromiograma muestra salvas de alta frecuencia (13-18 Hz) en los músculos que soportan el peso, sincronas entre músculos homólogos. Este hallazgo resulta diagnóstico del cuadro, con una especificidad del 100%. Realmente no hay ningún temblor similar.

De la igual frecuencia de todos los músculos explorados, no existe duda. Sin embargo se han descrito distintas situaciones de alternancia viéndose casos de cocontracción y de contracción alternante de la musculatura antagonista. Sobre estos hallazgos versa el trabajo de McAuley y colaboradores, que estudian a 5 pacientes con TO y a 2 controles, mostrando la existencia de una plasticidad dependiente de la tarea en esta alternancia ya que los pacientes modifican esta relación según las posiciones. Estos cambios son interpretados en la línea de que la fuerte manifestación periférica de la oscilación a 16 Hz, enmascara los procesos centrales (63).

Se ha sugerido un posible origen genético, en base a los pocos casos familiares publicados (58;61;64), así como un caso de gemelos monocigóticos que se ha presentado en mayo del 2006 (65), aunque permanece la incógnita de la posibilidad de que en este caso, el temblor tenga alguna relación con la exposición a pesticidas que ambos hermanos habían sufrido.

El clonacepam es usado tradicionalmente como primera opción en el tratamiento. También se han utilizado otros fármacos como la primidona, el valproato sódico, el fenobarbital, la levodopa y el pramipexole. En los últimos años, se vienen realizando diversos estudios con resultados muy satisfactorios con gapapentina (66;67), especialmente si se realiza previamente un estudio de ajuste de dosis con el efecto sintomático máximo (57).

En ocasiones, ocurre asociado a un temblor posicional en los miembros superiores a la misma frecuencia (58;68-70), como apuntan Britton y colaboradores en su meta análisis de 25 pacientes (71). Este hallazgo es uno de los que ha alimentado el debate sobre si se trata de una expresión más del TE, o se trata de una entidad clínica aislada a la que, ocasionalmente, se le asocian temblores esenciales. De hecho, se le clasificó, en sus comienzos, como una variante del TE (68;69). De los 30 pacientes de McManis y colaboradores, sólo 9 presentaban temblor posicional de los brazos pero en 27 se desencadenaba un temblor a 13-18 Hz al realizar tareas con peso. De los 31 pacientes del trabajo de Gerschlagier y colaboradores que comentaré a continuación, 24 presentaban además un temblor en los brazos, de los cuales 8 mejoraron con alcohol y 5 presentaban historia familiar, cosa que no sucedía en los 7 restantes. También se ha sugerido que la presencia de un temblor postural a 6-8 Hz en miembros superiores no sea más que un subarmónico del temblor de alta frecuencia del TO que se extiende por el cuerpo (63). Esta controversia quedará finalmente esclarecida, probablemente, con el conocimiento preciso de los genes involucrados en el TE clásico.

Uno de los retos diagnósticos de TO se produce ante la presencia de signos parkinsonianos, ya que se han descrito varios casos en la literatura de enfermos de Parkinson que presentaron al mismo tiempo TO:

Por un lado, la comunicación breve de Apartis y colaboradores, muestra 3 casos de EP que presentaban temblores a 14-18 Hz en los miembros inferiores, simulando un TOP. Se encontraban en estados de severidad diversos. En uno de los casos el TO comenzó incluso antes. Todos ellos mejoraron los síntomas parkinsonianos con l-Dopa pero también mejoraron con benzodicepinas, lo que no parece estar en relación con los bucles normales de la EP. Los registros EMG corresponden, sin duda alguna, con un TO con sincronización entre lados completa y salvas a 14-18 Hz que, en el caso del paciente

segundo, se sumaba a un temblor en miembros inferiores en reposo a 5,5 Hz. Un aspecto contradictorio, no comentado por los autores, es la persistencia del temblor durante la marcha. La duda es que puedan estar coincidiendo los cuadros, algo relativamente posible entre una patología frecuente y otra poco frecuente, pero el hecho de que exista una modulación con los agentes dopaminérgicos y un empeoramiento con la progresión del cuadro, puede estar mostrando cierta interacción entre las dos enfermedades (72).

El siguiente trabajo presenta un caso de TO que se acabó convirtiendo en enfermedad de Parkinson tras 9 años de evolución y que, en las fases de caída de dosis de levodopa, empeoraba de manera muy importante su temblor. Eso animó al equipo a administrar levodopa a 8 pacientes con TO, de los cuales experimentaron clara mejoría 5. En este caso, como en la comunicación breve comentada antes, vuelve a sorprender el hecho de que el temblor continúe presente durante la marcha y, en este caso, también en la sedestación. En el mismo sentido se ha publicado la respuesta del TO al tratamiento con el agonista dopaminérgico pramipexole (73).

El grupo de Gerschlager ha publicado recientemente (61) la serie más larga, hasta el momento (41 pacientes), que cumplen los criterios diagnósticos de TO publicados por en el *Consensus Statement of the Movement Disorder Society*. Estos pacientes se distribuyeron en:

31 (75%) Temblor Ortostático Primario idiopático.

10 (25%) Temblor Ortostático plus

6: Parkinsonismos

4: EP (1 de ellos con piernas inquietas)

1: Parkinsonismo vascular (con piernas inquietas)

1: Parkinsonismo farmacológico

4: Otros

2: Piernas inquietas

1: Discinesias tardías

1: Discinesias orofaciales de causa desconocida

Los pacientes con Temblor Ortostático Primario presentaron una edad media de comienzo sensiblemente menor ($50,4 \pm 15,1$ frente a $61,8 \pm 6,4$ $P=0.006$). Este dato es el mismo que se observa en los casos anteriormente comentados y puede ser muy relevante en el debate que nos ocupa ahora, puesto que parece que el Temblor Ortostático en los casos “plus” podría vincularse a mecanismos fisiopatológicos diversos, en relación con los propios de la EP. En esta misma dirección apunta el hecho de que el TO se presentara clínicamente siempre anterior al desarrollo del cuadro parkinsoniano. Los autores concluyen que el TO no es, por tanto, una patología concreta y las asociaciones con signos parkinsonianos son frecuentes por lo que las alteraciones dopaminérgicas podrían jugar un papel en la patofisiología de este cuadro (61).

Otra de las asociaciones sorprendentes de este mismo estudio referido arriba es la de TO y piernas inquietas (4/41), que podría también estar en relación con la disfunción dopaminérgica. En esta dirección apuntan los recientes hallazgos sobre los déficits dopaminérgicos observados en los pacientes con Temblor Ortostático demostrados mediante [^{123}I]-FP-CIT-SPECT (74). El trabajo compara el [^{123}I]-FP-CIT-SPECT de 11 pacientes con TO, 12 controles y otros 12 con EP y demuestra la reducción significativa de la recaptación de dopamina en los pacientes con TO comparados con los controles (41,3%), aunque siempre menor a la de la EP (21,0%). Sin embargo, este mismo estudio no encuentra respuestas relevantes al tratamiento con l-Dopa lo que sugiere la existencia de otros mecanismos asociados. Una vez más, 6 de los 11 pacientes referidos presentan afectación durante la marcha e incluso respuesta al alcohol en dos de ellos. Aunque el autor comenta que los pacientes cumplen los criterios del *Consenso*, en ningún momento queda documentada la frecuencia EMG que presentaban, por lo que es difícil relacionar estos hallazgos con el TOP.

Sharott y colaboradores, en una comunicación breve realizada sobre 6 pacientes sanos, exponen que el hecho de que la respuesta a 16 Hz se produzca exclusivamente con la bipedestación apunta a que es una respuesta a la sensación de inestabilidad (no que la inestabilidad se deba al temblor) y que es, por tanto, una respuesta fisiológica. Buscan el mismo mecanismo en sanos que se sientan inestables (los hacen inestables con corriente galvánica de 0,5-1,5 mA durante 4 segundos, cada 30 segundos en los huesos mastoideos, 25 veces consecutivas) y encuentran también las respuestas a 16Hz, con una latencia de aparición de 700 ms (75).

Ha habido distintas respuestas a esta propuesta. Jedynal P y colaboradores (76) niegan esta posibilidad puesto que el temblor a 16 Hz es independiente de la postura, y porque desaparece cuando el sujeto se apoya en la pared o cuando se aplica suficiente presión en la planta de los pies, como demuestran trabajos anteriores (77). Además la mayoría de las situaciones que cursan con inestabilidad no presentan temblores a 16 Hz.

1.1.4. Temblor Primario de la Escritura

Se han descrito diversas formas de temblor que tienen en común el desencadenarse en posiciones o tareas específicas. El ejemplo más frecuente es el Temblor Primario de la Escritura (TPE). Ocurren, fundamentalmente, en personas que realizan una actividad motora similar y de precisión, durante el desarrollo de su profesión. Otros ejemplos son los músicos o los atletas de distintas disciplinas. Estos temblores son clasificables por sus características clínicas pero aún no es posible describir unívocamente su patofisiología. Se desconoce, por el momento, si estos temblores específicos de tarea son un tipo de TE, una variante de la distonía o una entidad patofisiológica diversa.

El TPE se define como temblor que ocurre sólo (o predominantemente) durante la escritura y no durante otras tareas cinéticas de la mano.

Se han descrito dos formas de presentación. El tipo A es un temblor que aparece única y específicamente durante la escritura, mientras que el tipo B se trataría de un temblor específico de posición o sensible a la posición.

Fue descrito por vez primera por Rothwell y colaboradores en 1979 (78) al observar un temblor en la mano derecha durante la escritura. En aquel paciente la pronación activa del brazo producía salvas de contracción muscular alternantes de prono-supinación. Este temblor se abolía tras la administración de anestesia sobre el pronador, por lo que se interpretó como una respuesta anormal del *input* sensorial en los *spindles* del pronador.

Algunos pacientes con temblor de la escritura tienen también posturas distónicas y, a su vez, algunos pacientes con calambre del escribiente tienen temblor. Este temblor excluye los temblores de la escritura distónicos y define el TPE como no distónico. Su

origen está muy discutido y continúan existiendo dos tendencias: los que lo interpretan como una forma de TE y los que la describen como una forma de distonía focal tremórica. A favor de la primera posición está la repuesta al alcohol y la frecuencia del temblor y en la dirección de la segunda, al menos, 3 razones: el calambre del escribiente es específico de tarea y, en ocasiones, aparecen simultáneamente el temblor de la escritura y una postura anómala: por otro lado, una de las manifestaciones clínicas de la distonía de torsión idiopática es el temblor monosintomático; por último, existe un caso de agregación familiar con varios miembros con temblor de la escritura, calambre del escribiente y temblor no específico de tarea (79).

La velocidad de la escritura, entendida en términos de número de palabras por minuto, está reducida. La frecuencia en el EMG observada está entre 4,1 y 7,3 Hz en los músculos intrínsecos de la manos, según los trabajos (80). El patrón de alternancia de los músculos del antebrazo es muy diverso; se han descrito, una contracción alternante, una contracción de los extensores aislada y una contracción sincrónica de la musculatura involucrada.

Se puede diferenciar este cuadro del calambre del escribiente por existir una inhibición recíproca normal en el antebrazo, mientras que en el calambre se ha observado una inhibición presináptica disminuida. La curva de la inhibición recíproca de reflejo H en el nervio mediano es anormal en los pacientes con calambre del escribiente.

1.1.5. Temblor Distónico

El temblor distónico (TD) es una de las tres entidades descritas por el *Consenso* como síndromes de temblor distónico, que incluye al temblor distónico, al temblor asociado a distonía y al temblor asociado al gen de la distonía.

Las características básicas del temblor son:

- 1.- Temblor de una extremidad o parte corporal que se encuentra afectada también por la distonía.
- 2.- Temblor focal, de amplitud irregular y frecuencia variable, mayormente menor a 7 Hz.

3.- Temblor postural/cinético. No aparece el temblor en reposo en absoluto.

El ejemplo típico es la tortícolis espasmódica temblorosa o temblor cefálico distónico. Se asocia en un 10-85% de los casos con temblor en las manos (gran variabilidad de los trabajos publicados hasta el momento).

El temblor es exacerbado, con frecuencia, por un movimiento voluntario opuesto a la dirección de la contracción del músculo distónico. En muchos pacientes con temblor distónico, la activación de los antagonistas conlleva una reducción de la amplitud del temblor, especialmente en la distonía cervical mientras que el temblor esencial no presenta este signo.

Respecto al temblor asociado a distonía, se trata de temblores que afectan a otra región corporal diversa a la de la distonía, que está presente. El temblor asociado a gen de distonía es el caso de un paciente con antecedentes familiares de distonía que presenta temblor de estas características.

Los pacientes distónicos presentan un déficit en los mecanismos inhibidores del control motor a diferentes niveles del neuroaxis (81-83). También existe una ausencia de las oscilaciones focales aumentadas que característicamente guían la inhibición contralateral en la realización de tareas motoras precisas (84).

Munchau y colaboradores comparan el temblor de los pacientes con distonía cervical con el TE mediante dos técnicas neurofisiológicas: el patrón trifásico EMG que acompaña al movimiento de flexión de la muñeca, en donde se observa una latencia del segundo agonista más tardía en el TE que en la distonía cervical y la inhibición recíproca entre los músculos del antebrazo. Ésta es similar entre el TE y el TD pero la variabilidad en el distónico es mucho mayor, lo que permite dividir a los pacientes en dos grupos, los que presentan niveles normales de inhibición presináptica, que típicamente son los que comenzaron al tiempo de la tortícolis, y los que presentan una inhibición presináptica reducida o ausente, que son los que comenzaron con el temblor mucho antes que con la tortícolis (85).

1.1.6. Temblor Parkinsoniano

El Temblor Parkinsoniano (TP) es uno de los síntomas de un espectro sindrómico, el del déficit extrapiramidal. Concretamente, el temblor en reposo es el signo más específico de EP (86). Es importante destacar que la clasificación del *Consenso* incluye como TP a todo temblor extrapiramidal y no liga, por tanto, el término a un cuadro sindrómico determinado.

Se asume la presencia de TP si:

- 1.- El paciente tiene alguna forma de temblor patológico
- 2.- El paciente tiene EP, según los criterios establecidos. Debe tener bradicinesia.

Dada la variabilidad de la expresión clínica de los temblores en la EP, la definición se basa en el diagnóstico de EP más que en las características específicas del temblor. Solamente el temblor en reposo es, por sí mismo, un criterio diagnóstico positivo de EP pero se observan con frecuencia otros tipos de temblor.

Pueden encontrarse diferentes presentaciones clínicas del temblor y se clasifican de acuerdo a sus características clínicas. El temblor en reposo puro es poco frecuente, más común es la combinación de temblor en reposo y postura/cinético. El temblor postural/cinético aislado es muy raro.

Se propone una subdivisión de los temblores acorde a signos clínicos:

Tipo I, temblor parkinsoniano clásico, temblor en reposo o temblor en reposo y posicional a la misma frecuencia. La frecuencia de este temblor es siempre superior a 4 Hz, pero el límite superior no ha sido determinado. Las observaciones clínicas se ajustan a la hipótesis de que esta forma de temblor postural/cinético es una continuación del temblor en reposo en condiciones posturales, cinéticas o ambas. Las frecuencias se consideran similares si no difieren en más de 1,5 Hz. Habitualmente se observa una pausa en temblor durante la transición desde el reposo a la maniobra posicional.

Tipo II, temblor en reposo y postural/cinético de diferentes frecuencias. En este caso, el temblor postural/cinético tiene una frecuencia mayor ($>1,5$ Hz) no relacionada con un armónico superior, que el temblor en reposo. Una forma leve de este temblor está

presente en casi todos los pacientes con EP. Algunos pacientes tienen un temblor postural predominante además del temblor en reposo. Esta forma se ha considerado en ocasiones una combinación del TE con la EP y es poco frecuente.

Tipo III, temblor postural/cinético puro. Este temblor aislado puede también ocurrir en la EP y su frecuencia varía entre 4 y 9 Hz. Es más frecuente en la forma acinético-rígida de la EP.

Temblor en reposo monosintomático. Se trata de un temblor en reposo puro o al menos claramente predominante, sin signos de bradicinesia, rigidez o problemas de la estabilidad suficientes como para diagnosticar una EP, y una duración mayor a 2 años.

Los estudios neurofisiológicos pueden registrar algunas de las consecuencias típicas que el déficit extrapiramidal produce en el músculo periférico:

Signos clínicos	Prueba neurofisiológica	Hallazgos especiales
Bradicinesia	Tareas de tiempo de reacción Movimientos balísticos Potenciales evocados Movimientos voluntarios EMT y tiempo de reacción EMT durante contracción mantenida	Retraso en el tiempo de reacción (Heilman 1976) Coordinación deficiente del primer agonista (Hallet, 1990) Retraso y reducción del potencial Bereitschaft (Deecke, 1977) Aumento de la actividad EMG disminuido en maniobra intenc. Activación retrasada del córtex motor (Pascual-Leone, 1994) Facilitación reducida del PME (Valls-Solé, 1994)
Rigidez	EMG superficie Tareas de tiempo de reacción Circuitos inhibitorios espinales Reflejos de estiramiento de larga latencia Reflejo cutáneo-muscular EMT durante contracción mantenida	Aumento actividad de fondo EMG (Berardelli, 1983) EMG se mantiene aumentado tras entrenamiento (Grasso, 1996) Inhibición autogénica disminuida (Lelli, 1991) Aumento amplitud (Lee y Tatton, 1975) Aumento amplitud (Chen, 1992) Duración reducida del periodo silente (Cantello, 1991)
Temblor	EMG superficie/Acelerometría Detención con estímulos externos	Temblor en reposo (Shahani y Young, 1976) Reseteo del temblor (Britton, 1993)
Habituaación ROP	Reflejo en orbicular de los ojos Inhibición prepulso	Inhibición disminuida del ROP estímulo pareado (Kimura, 1973) Inhibición reducida en ROP con prepulsos auditivos
Reacción a sonido alto	Sobresalto auditivo Reflejo audioespinal	Reacción retrasada (Vidaihet, 1991) Reducción de la facilitación audioespinal (Delwaide, 1993)
Integración S-M	PESS Potenciales evento-relacionados	Reducción de la amplitud N30 (Rossini, 1989) P300 retrasada (Wang, 2000)
Excitabilidad cortical	EMT pareada	Inhibición intracortical disminuida (Ridding, 1995)

Tabla 4: Resumen de las pruebas neurofisiológicas utilizadas en los pacientes con EP, tomado de (87).

Si se usa una definición estricta de temblor en reposo, solamente se produce en los temblores Parkinsonianos y de Holmes. Se podría afirmar, por tanto, que el temblor en reposo es patofisiológica y clínicamente una entidad aparte, probablemente generada por mecanismos únicos para este síntoma (2). De hecho, ambos temblores muestran un déficit dopaminérgico en los estudios con PET (88;89). Contra esta afirmación está el dato de que no se observa una correlación entre el déficit dopaminérgico en el estriado y la severidad del temblor (90). En consecuencia, se puede afirmar que el temblor depende del déficit nigroestriatal, pero una vez que está presente, el temblor no depende de la severidad del déficit. Es posible que otros sistemas (colinérgico, serotoninérgico, etc.) jueguen también un papel en estos mecanismos (91).

El temblor en reposo suele ser de mayor amplitud y también tiende a aumentar con el paso del tiempo, aunque no existe una correlación entre la gravedad de la EP y la del temblor (92).

El temblor posicional y el cinético, si existen, disminuyen con el paso del tiempo (93). En algunos casos, el temblor de acción puede ser de mayor amplitud que el de reposo. En esos casos, se ha propuesto un mecanismo común para todos los temblores parkinsonianos.

La presencia de temblor posicional es variable y su frecuencia es la misma o superior a la de reposo. Se han propuesto varias clasificaciones del TP en función de las características del temblor posicional. Milanov y colaboradores (94) establecen la siguiente clasificación, que tiene a su vez sus correspondientes correlaciones clínicas y de respuesta al tratamiento:

1.- Temblor exclusivamente en reposo: comienzo más frecuente en una pierna, progresión habitual a ambas piernas y no a los brazos. Temblor de menor amplitud y frecuencia que el de reposo del resto de los grupos. Menor rigidez extrapiramidal. EMG característico de temblor en reposo. Este tipo de temblor presenta buena respuesta a levodopa.

Hay comunicaciones esporádicas de pacientes con temblor en reposo con apenas otros síntomas parkinsonianos (95). Este temblor es, posiblemente, similar al recientemente descrito como temblor en reposo monosintomático (2).

2.- Temblor postural rápido. Este temblor se corresponde con el TP tipo II del *Consenso*. Es el de aparición más frecuente. Las características de este temblor son muy similares a las del temblor fisiológico exacerbado: alta frecuencia, escasa amplitud y patrón sincrónico de alternancia. De hecho, los estudios de coherencia cortico-muscular en enfermos de Parkinson con temblor postural de pequeña amplitud sugieren que existe una participación cortical, al observarse una coherencia corticomuscular en la frecuencia de 12-18 Hz, al tiempo que la FFT acelerométrica muestra un pico de frecuencia a 5-12 Hz que no se modifica con el sobrepeso y otro pico a 5-8 Hz que se altera con el sobrepeso, emulando todo ello, al temblor mecánico-periférico (96).

3.- Temblor postural alternante. El temblor posicional, en este caso, es de frecuencia también similar al de reposo, aunque el patrón de activación es alternante. Estos pacientes presentan algunas características clínicas comunes: tendencia a una progresión más rápida, mayor rigidez, temblor en reposo de mayor amplitud y mayor duración de cada salva. Estos son los pacientes que presentan en ocasiones también temblor cinético, lo que se ha explicado como una continuación del temblor en reposo bajo condiciones cinéticas. Al ser su localización más frecuente en ambas manos y ser los casos que presentan alguna agregación familiar, el diagnóstico diferencial con el TE presenta en ocasiones gran dificultad. Posiblemente se trate, de hecho, de una combinación de TE tipo B y de EP.

4.- Temblor postural sincrónico. Este temblor posicional es de frecuencia muy similar a la del temblor en reposo y en casi todos los casos es de menor amplitud. Es etiquetado por el *Consenso* como TP tipo I. Con estas características, no es de extrañar que en ocasiones se le haya denominado TE sintomático tipo IV.

Un estudio detallado de las características neurofisiológicas de este temblor posicional sugiere que los mecanismos neurales involucrados en su aparición son los del temblor en reposo, que permanecen activos en condiciones posturales.

Este tipo de temblor y el tercero reabren el debate sobre las relaciones entre el temblor esencial y el parkinsoniano.

Las diferencias en los distintos tipos de temblor parkinsoniano se pueden deber a diferentes mecanismos patogénicos subyacentes. Un posible camino de investigación consistirá en encontrar distintas eficacias terapéuticas, tanto farmacológicas como quirúrgicas en cada tipo.

La diferenciación por la clínica del temblor parkinsoniano por déficit dopaminérgico y el inducido por fármacos es difícil de conseguir. En ocasiones, es posible distinguir mediante [123 I]-FP/CIT SPECT el parkinsonismo inducido por fármacos del de la EP (97).

Mordechai Lorberboyn y colaboradores publicaron en 2005 un estudio analizando las características clínicas y el (123 I)-FP/CIT SPECT en 20 pacientes que desarrollaron parkinsonismo tras tratamiento neuroléptico, comparándoles con 10 controles. Postulan que frente a la imposibilidad de la diferenciación clínica, el estudio de imagen permite diferenciar cuáles de los parkinsonismos inducidos por fármacos están exclusivamente inducidos por ellos y cuáles son una exacerbación de una EP subclínica.

Otro estudio más antiguo realizado entre los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos declarado al *Midi-Pyrenees Pharmacovigilance Centre* entre 1983 y 1992 (53 de 3923 casos de efectos secundarios por fármacos notificados), muestra una presentación bimodal con un pico entre los 0 y los 6 meses fundamentalmente debido a drogas antidopaminérgicas y otro más tardío entre los 9 y 12 meses debido fundamentalmente a antagonistas del calcio.

Los fármacos más comúnmente involucrados son los antipsicóticos (39%) pero también los antieméticos (domperidona, metoclopramida, metopimazina o trietilperazina, 12%) o los utilizados para el control de los síntomas de la menopausia (veralipride, 6%). El resto de los casos se deben a fármacos con efectos sobre los canales del calcio. En esta serie, el 74% experimentaron una desaparición completa del cuadro tras la retirada del fármaco, mientras que hasta un 15% llevó a un diagnóstico de EP subyacente (98). Esto resulta lógico teniendo en cuenta que, en los movimientos anormales inducidos por fármacos, lo que se bloquea principalmente son los receptores post-sinápticos D₂ intactos, por lo que no se encuentra alteración en las terminales presinápticas.

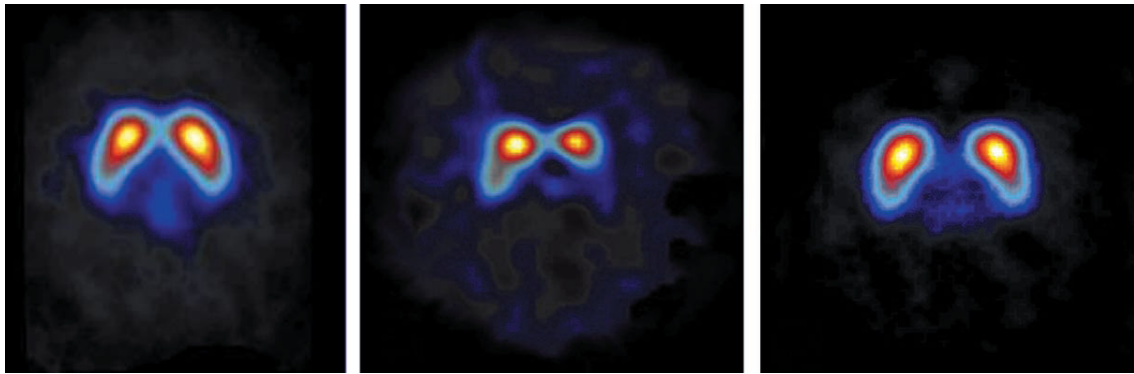


Figura 3. Imagen de transporte de dopamina estriatal con [123I]-carboximetioxi-3-(4-iodofenil) tropano. Izquierda: paciente control. Medio: paciente con EP. Derecha: paciente con parkinsonismo inducido por fármacos (99).

En algunos casos, también el fármaco dopaminérgico ha servido para desenmascarar una EP idiopática subclínica, por lo que las imágenes de captación dudosa deben tenerse muy en cuenta.

El parkinsonismo vascular es excepcional. Es diagnosticado en la autopsias de los pacientes con parkinsonismo exclusivamente en 1-3,2% de los casos (100).

La RM muestra, habitualmente, diferencias significativas respecto a la EP idiopática. Los cambios vasculares incluyen, particularmente, la afectación de más de un territorio vascular (101). Muy característico, aunque excepcional, es la asociación de parkinsonismo axial que no responde a l-dopa y atrofia del lóbulo frontal.

El parkinsonismo vascular se asocia, clásicamente, con clínica predominantemente en miembros inferiores. El diagnóstico clínico del cuadro es difícil de conseguir. Winikates y Jankovic realizaron un estudio retrospectivo con 69 pacientes que padecían parkinsonismo vascular y 277 con EP idiopática, para evaluar sus diferencias clínicas. Los pacientes con parkinsonismo vascular eran mayores, presentaban con más frecuencia trastornos de la marcha que temblor y respondían peor a l-dopa. Estos pacientes tenían también una clara tendencia a presentar síntomas en los miembros inferiores predominantemente, inestabilidad postural, y mayor frecuencia de signos corticoespinales, incontinencia, y afectación pseudobulbar. En cualquier caso, el cuadro clínico de estos pacientes es heterogéneo y el diagnóstico definitivo debe basarse en la convergencia de signos clínicos y de imagen congruentes.

Los estudios con ^{123}I -FP-CIT y ^{123}I - β -CIT sugieren que existe una preservación de las terminales dopaminérgicas en el estriado y, por tanto, una recaptación normal que permite distinguir estos cuadros de la EP (102).

La EP y el TE son los dos trastornos de movimiento de mayor prevalencia, por lo que es posible su presencia simultánea por mero azar. Por otro lado, numerosos trabajos vienen demostrando que el TE es un factor de riesgo potente para presentar EP. Por esta razón, numerosos autores han postulado una relación fisiopatológica que hace que la línea de separación entre ambos cuadros es oscurezca. Algunos pacientes con EP presentan, durante varios años, temblor posicional como único síntoma neurológico lo que complica el diagnóstico en las fases iniciales.

Algunos autores han destacado que uno de los parámetros diferenciadores más importantes sería la presencia de frecuencia idéntica entre miembros en el TE, frente a frecuencias discrepantes en la EP, medidas mediante acelerómetro. Este parámetro permitiría la diferenciación de ambos tipos de temblor (103).

La presencia de temblor cefálico es muy orientativa hacia el TE, pues existen muy escasos casos publicados de temblor cefálico en la EP que no sean más que una oscilación provocada por la gran amplitud del temblor en los miembros. El estudio neurofisiológico puede orientar este diagnóstico diferencial cuando no se han desarrollado otros síntomas extrapiramidales. En el TE el temblor en las regiones proximales de los miembros suele ser de frecuencia más lenta que el de las regiones distales, lo que apunta hacia la presencia de diversos osciladores, algo que no sucede en la EP. En lo que respecta al temblor cefálico mismo, es habitual que desaparezca con la maniobra intencional de girar la cabeza y que aumente su amplitud con la distracción cognitiva en los casos de TP (104).

1.1.7. Temblor Ortostático Secundario

Distintos trabajos muestran la presencia de un temblor ortostático secundario a otras lesiones cerebrales o enfermedades neurológicas que quedarían, por tanto, fuera del diagnóstico de TOP. Se trata de un grupo heterogéneo agrupado aquí únicamente por el rasgo sintomático predominante de temblor durante la bipedestación. El *Consenso* no

habla de estos temblores como un grupo con identidad propia, pero en este trabajo se ha querido sistematizar sus distintos subtipos, puesto que habitualmente lo que se plantea en ellos es el diagnóstico diferencial.

Benito-León y colaboradores publica 2 casos de temblor ortostático sintomático secundario a lesiones de los pedúnculos cerebelosos (105;106) y Setta y colaboradores publican otros casos con lesiones similares o del cerebelo (106). Gabellini y colaboradores muestran una serie de 8 pacientes con TO, de los cuales 2, presentaban una enfermedad neurológica asociada: estenosis del acueducto en un caso y polirradiculoneuropatía crónica remitente en otro. Sin embargo, una carta de Setta muestra 3 casos asociados a ataxia cerebelosa (107), que presenta frecuencias de descarga a 14 - 15 en todos ellos, aunque en el tercero, se reducía ocasionalmente en cuádriceps a 4-5 Hz. Los tres casos presentados presentaban atrofia cerebelosa. Los pacientes de este trabajo no mejoraron con clonacepam lo que es interpretado por los autores como una interferencia de la propia ataxia desarrollada. Muy similar es el estudio realizado a un paciente de nuestra serie, presentado en una comunicación breve de la *Revista de Neurología*, que supone un origen cerebeloso en un paciente con temblor ortostático de baja frecuencia sin ataxia (108). Estos trabajos mostrarían la posibilidad de producir un temblor ortostático primario mediante la lesión del cerebelo, algo no descrito anteriormente. El problema es que algunos de estos pacientes no cumplen con los criterios diagnósticos actuales, como es el caso 1 presentado por Benito-León y colaboradores y los casos 7 y 8 de Gabellini y colaboradores.

1.1.8. Temblor Cerebeloso

Para el diagnóstico del temblor cerebeloso es necesario que se cumplan los siguientes criterios (2):

- 1.- Temblor intencional dominante o puro, uni o bilateral.
- 2.- Frecuencia del temblor principalmente por debajo de 5 Hz.
- 3.- Puede aparecer temblor postural, pero no en reposo.

El temblor cerebeloso se usa frecuentemente como sinónimo de temblor intencional aunque se han descrito distintos tipos de temblores cerebelosos no intencionales y

existen también temblores intencionales de otros orígenes. Con frecuencia afecta a la musculatura proximal de los miembros

Una oscilación de baja frecuencia que depende de la activación postural, que puede afectar al tronco y la cabeza, denominada titubeo, es otro tipo de temblor, probablemente producto de lesión cerebelosa o al menos de sus vías aferentes/eferentes.

La característica clínica más sobresaliente del temblor cerebeloso es su presencia en la maniobra intencional. Se puede suponer una alteración del cerebelo o sus vías aferentes y/o eferentes, siempre que un temblor aumenta de forma substancial durante la realización de un movimiento que persigue un objeto o propósito (2). Típicamente, la amplitud del temblor aumenta a medida que el objeto se acerca, en ocasiones, salva a salva. Estas características son compartidas con el temblor de Holmes que presenta, habitualmente, también un temblor intencional. El diagnóstico diferencial es abordado en el siguiente apartado.

Ciertamente, los casos más severos de TE, comienzan a presentar también temblor intencional, y sus características neurofisiológicas son idénticas al cerebeloso. De hecho, parece probable que el comienzo de este temblor esté en relación con el avance de la lesión cerebelosa en los pacientes con TE de larga duración (34). Paralelamente se puede observar una alteración de la marcha por la misma razón.

La presencia de temblor en reposo, excepto en los casos en los que el temblor intencional sea muy severo, descarta la posibilidad de temblor cerebeloso.

El temblor cerebeloso se asocia con frecuencia a disimetría, disinergia, hipotonía, etc. Todas las otras formas de temblor cerebeloso como el postural, en bipedestación, etc., sólo pueden ser aceptados como de origen cerebeloso si asocian otros signos de disfunción cerebelosa. Con esta definición, el temblor cerebeloso puede ser considerado un temblor sintomático. El mayor reto en el diagnóstico diferencial se produce en la separación con algunas formas poco frecuentes de TE que ocurren predominantemente en la maniobra intencional y otros temblores sintomáticos, como el temblor de la enfermedad de Wilson. Si el temblor intencional es muy severo, puede provocar un temblor en reposo por la incapacidad de relajar completamente. El temblor intencional

se ha confundido, en ocasiones, con la mioclonías que se desencadenan con el movimiento y, si es exclusivo de los miembros inferiores, puede también ser difícil de distinguir de la ataxia que presentan algunos pacientes. En ambos casos es importante que domine claramente la ritmicidad del cuadro.

1.1.9. Temblor de Holmes

Temblor que presenta los siguientes criterios:

- 1.- Temblor de reposo e intencional de presentación irregular. En muchos pacientes se observa también temblor posicional. En algunas ocasiones no es tan regular como otros temblores.
- 2.- Baja frecuencia, habitualmente menor de 4,5 Hz.
- 3.- En las ocasiones en las que se conoce la lesión cerebral que lo produce (por ejemplo, un evento cerebrovascular), típicamente, se da una latencia de aparición del cuadro (habitualmente entre 4 semanas y 2 años).

Es un temblor muy concreto, sintomático, con origen en lesiones del sistema nervioso central. En general, se siguen describiendo como temblores que son consecuencia de lesiones en el tronco alto del encéfalo, y los pedúnculos cerebelosos, tal y como hizo por vez primera Gordon Holmes en 1904 (109). La mayoría de los casos recogidos en la literatura se relacionan con lesiones postraumáticas, tumores o angiomas mesencefálicos, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, abscesos en el tronco del encéfalo (110) o dilatación ventricular (111). Por esta razón, se le denominaba también, anteriormente, temblor rúbrico o temblor troncoencefálico, pero esta terminología ha sido rechazada por el *Consenso* que ha preferido evitar la identificación de este temblor con estructuras anatómicas concretas (2).

Es aún una cuestión en debate, si el temblor talámico es una entidad aparte o sólo una localización variante de la patología subyacente. La mayoría de los pacientes con temblor talámico tienen un elemento de distonía añadida y signos clásicos que indican una lesión talámica. Algunos pacientes con temblor de Holmes pueden presentar una distonía sobreañadida lo que suscita aún más la pregunta sobre si esta condición podría ser clasificada entre los temblores distónicos.

1.1.10. Temblor Secundario a Fármacos

El *Consenso* considera esta entidad como un grupo sindrómico independiente, probablemente porque algunos de estos temblores presentan características difícilmente clasificables en el resto de los grupos. Los temblores inducidos por fármacos muestran amplias diferencias en su presentación clínica y cubren el amplio rango de síntomas clínicos observados en todos los otros grupos. Habitualmente se acompañan de otros signos de intoxicación del sistema nervioso central.

La forma más habitual es el temblor fisiológico exacerbado inducido por simpaticomiméticos o antidepresivos. El mecanismo que subyace en estos casos es la sensibilización de los *spindles* musculares y las fibras- γ , y la correspondiente sincronización del impulso aferente. Otra forma frecuente es el temblor en reposo tras la administración de fármacos bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, normalmente imitando al TP clásico. También pueden ocurrir temblores cerebelosos tras la intoxicación por litio. Estos temblores no mejoran excesivamente tras la resolución de la intoxicación, por lo que se sospecha una lesión de las estructuras cerebelosas permanente. El temblor causado por la retirada de alcohol u otras drogas ha sido etiquetado de fisiológico exacerbado, con frecuencias generalmente superiores a los 6 Hz. Este temblor hay que diferenciarlo claramente del intencional producido por el alcoholismo crónico, que se produce por lesión cerebelosa. Éste se asocia en alguna ocasión con el temblor ortostático a 3 Hz, que se ha descrito asociado a lesiones del lóbulo anterior en el alcoholismo crónico (108).

La edad es un factor que aumenta la probabilidad de padecer este tipo de temblores, así como las interacciones entre las enfermedades subyacentes de los pacientes y los fármacos tremorogénicos. Ejemplo de esto es la mayor severidad del parkinsonismo inducido por metoclopramida en el fallo renal. También el fallo hepático, los desajustes metabólicos y las lesiones estructurales del sistema nervioso central, predisponen al temblor inducido o exacerbado por fármacos.

Otro factor que juega un papel importante es la polifarmacia. La interacción entre antiepilépticos puede resultar en concentraciones aumentadas del fármaco en suero y temblor (como por ejemplo con el ácido valproico). Los agonistas adrenérgicos y la

teofilina en pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica son ejemplos típicos de interacciones de este tipo (99).

A continuación se expone una tabla de los fármacos que causan temblor con más frecuencia.

	Temblor postural	Temblor intencional	Temblor en reposo
Antiarrítmicos	Amiodarona, mexiletine, procainamida
Antibióticos, antivirales y antimicóticos	...	Vidarabina	Co-trimoxazol, Anfotericina B
Antidepresivos y estabilizadores del humor	Amitriptilina, litio, IRSS	Litio	IRSS, litio
Antiepilépticos	Acido Valproico	...	Acido Valproico
Broncodilatadores	Salbutamol, Salmeterol	Salbutamol, Salmeterol	...
Drogas de abuso	Cocaína, Etanol, MDMA, nicotina	Etanol	Cocaína, etanol, MDMA, MPTP
Fármacos gastrointestinales	Metoclopramida, Cimetidina	...	Metoclopramida
Hormonas	Tiroxina, Calcitonina, Medroxiprogesterona	Epinefrina	Medroxiprogesterona
Inmunosupresores	Tacrolimo, Ciclosporina, Interferón- α	Tacrolimo, Ciclosporina	...
Metilxantinas	Teofilina, Cafeína
Neurolépticos y depletores dopaminérgicos	Haloperidol, Tioridacina, Cinaricina	...	Haloperidol, Tioridacina, Cinaricina, reserpina, tetrabenacina
Quimioterápicos	Tamoxifeno, citarabina, ifosfamida	Citarabina, Ifosfamida	Talidomida

Tabla 5. Principales fármacos que producen temblor, tomado de la revisión de Morgan y colaboradores del año 2005 (99).

Dada la heterogeneidad clínica y neurofisiológica no se han establecido criterios diagnósticos que, en cualquier caso, son los de los distintos tipos sindrómicos añadiendo, en este caso, la sospecha de un origen farmacológico en base a la relación temporal con la introducción de nuevos medicamentos y las condiciones predisponentes de los pacientes.

1.1.11. Temblor Psicógeno

El temblor psicógeno puede tener diversas presentaciones clínicas. Los siguientes criterios sugieren temblor psicógeno:

- 1.- Comienzo y/o remisión súbita del cuadro.
- 2.- Combinación atípica de temblor en reposo y postural/intencional.
- 3.- Disminución de la amplitud del temblor durante la distracción cognitiva.
- 4.- Variación de la frecuencia del temblor durante la distracción cognitiva o durante los movimientos voluntarios de la mano contralateral.
- 5.- Signo de Coactivación del temblor psicógeno.
- 6.- Historia previa de somatización.
- 7.- Presencia de otros signos neurológicos adicionales no relacionados.

El diagnóstico de temblor psicógeno no es, por tanto, un diagnóstico de exclusión, sino el diagnóstico positivo en base a los datos de anamnesis y de la exploración clínica.

A continuación se ofrecen las conclusiones respecto a los criterios más relevantes del temblor psicógeno en algunos de los autores más relevantes:

	Clasificación clínica de los trastornos del movimiento psicógenos (Fahn y Williams)
TMP Clínicamente definitivo	TM que desaparece cuando no es observado o tras sugestión o placebo TM inconsistente en el tiempo o incongruente, en asociación con otras alteraciones*
TMP probable	TM inconsistente en el tiempo o TM reconocido pero con defectos en algunos rasgos. TM inconsistente en el tiempo y congruente con un TM reconocido pero en asociación con otras alteraciones*
TMP posible	TM con alteración emocional

* Signos psicógenos, somatizaciones múltiples, enfermedad mental y/o excesiva lentificación del movimiento

	Clasificación clínica y neurofisiológica combinada (112)
TMP definitivo	TM que desaparece cuando el paciente piensa que no es observado o tras psicoterapia, sugestión o placebo. Movimiento mioclónico precedido de un potencial de acción promotor
TMP probable	TM en asociación a otras alteraciones * Temblor que aumenta de amplitud con el sobrepeso o exclusivamente en presencia de Coactivación
TMP posible	TM que no persiste en el tiempo

* Signos psicógenos, somatizaciones múltiples, enfermedad mental y/o excesiva lentificación del movimiento

	Criterios diagnósticos para los trastornos del movimiento psicógenos (William et al) (113)
Documentado	Demostración de mejoría persistente tras psicoterapia, sugestión o placebo, o el paciente ha sido observado sin el trastorno del movimiento cuando se creía no observado.
Establecido clínicamente	El trastorno del movimiento es incongruente, más al menos uno de los siguientes tres rasgos: -otros signos psicógenos -somatizaciones múltiples -trastorno psiquiátrico demostrado
Probable	El trastorno del movimiento es inconsistente o incongruente con un TM conocido o existen múltiples somatizaciones o signos psicógenos.
Posible	TM que no persiste en el tiempo o TM reconocido pero en ausencia

Tablas 6, 7 y 8. Criterios diagnósticos de los trastornos del movimiento psicógeno, por diferentes autores.

1.2. Clasificación y características clínicas de las mioclonías

Por su parte, las mioclonías se definen como una sacudida breve y súbita causada por una contracción o inhibición muscular involuntaria. La mayoría de las mioclonías son producidas por una contracción muscular (mioclonía positiva), pero, en ocasiones, es la detención súbita del tono la que produce un movimiento de características similares (mioclonía negativa). Muchos pacientes presentan ambas a la vez. El término mioclonía proviene del trabajo presentado por Friedreich en 1881, que mostraba un varón de 50 años con contracciones musculares en reposo que llamó “paramioclonus múltiple” (114).

Pueden ser clasificadas por su etiología, hallazgos de la exploración o pruebas neurofisiológicas. La clasificación de Marsden y sus colaboradores (115) es la más

utilizada, aunque presenta la dificultad de que distintos síndromes descritos en la misma categoría presentan, en ocasiones, mecanismos fisiopatológicos diversos. Los grupos sindrómicos son los siguientes: Mioclonus Fisiológico, Mioclonus Esencial, Mioclonus Epiléptico, Mioclonus Sintomático y Mioclonus Psicógeno.

Mioclonías fisiológicas: ocurren normalmente en sujetos sanos y en la exploración no se encuentran signos de enfermedad neurológica. Tienen una amplia variabilidad de amplitudes entre los distintos sujetos. El ejemplo más frecuente son las que aparecen durante la transición al sueño.

Mioclonías esenciales: ocurren habitualmente en ausencia de otros signos clínicos y suelen ser bien tolerados por el paciente. Progresan lentamente o muy poco.

Mioclonías epilépticas: es la presencia de mioclonías en el contexto de la epilepsia. Pueden ocurrir como único componente de la crisis (crisis mioclónica) o como una de los múltiples tipos de crisis de un síndrome. La epilepsia parcial continua sería una forma de mioclonía espontánea focal, que ocurre a intervalos no mayores de 10 s y se circunscribe a una parte del cuerpo, permaneciendo durante horas o días.

Mioclonías sintomáticas: son secundarias a diversos procesos neurológicos o extraneurológicos. El origen más frecuente de estos fenómenos es el córtex cerebral. Ante la presencia de anomalías cognitivas, crisis, ataxia u otros movimientos anormales se debe sospechar siempre un origen sintomático de las mioclonías. Otra causa frecuente de mioclonías es la farmacológica. También son frecuentes las mioclonías corticales en las enfermedades con cuerpos de Lewy. Se observan mioclonías corticales de pequeña amplitud en la EP durante la activación muscular, que por su ritmicidad pueden hacer parecer un temblor de acción.

Mioclonías psicógenas: las sacudidas que presentan los pacientes con trastorno conversivo o psicótico pueden confundirse con las mioclonías. Las características que definen las sacudidas psicógenas serían las siguientes (116): carácter inconsistente del movimiento en cuanto a amplitud, frecuencia y distribución u otras características incongruentes con una mioclonía orgánica, asociación con otra sintomatología psicógena, reducción significativa de la mioclonía con la distracción, aumento o

disminución con el placebo o la sugestión, periodos de remisión espontánea, comienzo agudo y resolución repentina, evidencia de psicopatología subyacente.

La revisión publicada por John N Caviness y Peter Brown para *The Lancet Neurology* en 2004, mostraba que el 60% de los artículos publicados en los últimos años sobre las mioclonías eran casos clínicos aislados, al tiempo que se constataba una gran discrepancia en la terminología, criterios de la exploración y descripción del fenómeno (117).

Los estudios neurofisiológicos están colaborando también de forma muy importante en el estudio y profundización de los mecanismos subyacentes a las mioclonías y comienzan a ser una herramienta indispensable en el diagnóstico, clasificación y seguimiento terapéutico.

El principal objetivo del estudio neurofisiológico es describir la mioclonía desde el punto de vista fisiológico, es decir, demostrar su origen cortical, cortical-subcortical, subcortical-supraespinal o periférico. La localización neuroanatómica de la mioclonía tendrá importante significación terapéutica. Por otro lado, algunos patrones tienen cierta significación etiológica, lo que puede orientar más respecto al origen del cuadro.

Existen varias clasificaciones etiológicas de las mioclonías pero su clasificación fisiológica presenta al menos cuatro ventajas (118):

- 1.- La información de localización que el estudio neurofisiológico proporciona, orienta sobre el lugar donde se sitúa, al menos, parte del proceso.
- 2.- Algunos subtipos de mioclonías son característicos de algunas patologías concretas, por lo que identificarlos puede suponer, a su vez, identificar el diagnóstico subyacente.
- 3.- La clasificación fisiológica orienta hacia la utilización de un determinado tratamiento.
- 4.- La comparación de la fisiología de las mioclonías en enfermedades diferentes proporciona datos para su mejor conocimiento.

En función de las características neurofisiológicas, las mioclonías se clasifican en:

Corticales: son las más frecuentes y se han demostrado en diversas enfermedades neurodegenerativas, condiciones tóxico-metabólicas, estado post-hipóxico (Lance-Adams), trastornos de depósito y otros.

Cortico-subcorticales: que corresponden con las mioclonías en las crisis mioclónicas y de ausencia.

Subcorticales: que se observan en la mioclonía esencial y en la mioclonía reticular refleja.

Segmentarias: que se originan en el tronco del encéfalo y en generadores espinales.

Periféricas: excepto en el caso del espasmo hemifacial, estas mioclonías son raras.

Hay que tener presente que pueden presentarse simultáneamente varios tipos en el mismo paciente.

Las mioclonías corticales se clasifican, a su vez en 3 tipos: mioclonía cortical espontánea, mioclonía cortical refleja y epilepsia parcial continua. La mayoría de las mioclonías corticales, son sensibles a distintos estímulos. A estas son a las que se las denomina mioclonías corticales reflejas (119).

Características clínicas de la mioclonía			
	Cortical	Subcortical	Espinal
Movimiento	Repentino	Menos repentino	Puede ser repentino
Actitud	Postural, en movimiento	Reposo	Reposo
Ritmicidad	Irregular, pero en ocasiones rítmica	Tiende a la periodicidad	Periódico o rítmico
Sensibilidad a estímulos	Muy sensible	No sensible	Puede ser sensible

Tabla 9. Características de las mioclonías según su origen.

Existe una larga relación de enfermedades neurodegenerativas que cursan con mioclonías corticales. Oyama y colaboradores publican, recientemente, la primera demostración neurofisiológica de que las contracciones musculares distales de pequeña amplitud durante el reposo o la acción posicional de los pacientes con Atrofia Multisistémica son una forma de mioclonía cortical (120). Rodríguez y colaboradores muestran 23 de 24 pacientes con OPCA presentando mioclonías reflejas a la estimulación somestésica (121). Se ha presentado un caso de mioclonías de acción por neurosífilis en el que se objetivan las mioclonías corticales (122).

Las crisis mioclónicas son crisis epilépticas en las que la clínica motora y la manifestación principal es la mioclonía. La mioclonía se acompaña de descargas epileptiformes electroencefalográficas, pero la mioclonía puede ser tanto generalizada, como segmentaria o focal. La causa puede ser tanto idiopática, genética o una encefalopatía. La epilepsia mioclónica juvenil es un síndrome idiopático clásico en el que las crisis mioclónicas suceden al tiempo de crisis tónico-clónicas generalizadas o de crisis de ausencia, pero sin otra sintomatología clínica.

La epilepsia parcial continua es una forma de mioclonía espontánea focal; ocurre regular o irregularmente en intervalos de no más de 10 segundos y se circunscribe a una única área corporal, persistiendo durante horas, días o semanas.

Por otro lado, existe una larga relación de trastornos neurológicos y no neurológicos que cursan con mioclonías. También aumenta día a día el número de publicaciones que relacionan las mioclonías con distintos fármacos.

Un último, y significativo, porcentaje de pacientes con clínica mioclónica tienen un origen estrictamente psicógeno. Habitualmente, la asociación con otra clínica psiquiátrica y la fuerte influencia de las maniobras de distracción o el placebo permiten orientar el origen del cuadro.

1.3. Análisis fisiopatológico del temblor

A continuación se describen los diversos mecanismos fisiopatológicos que subyacen en los subtipos de temblor y de mioclonías, de forma independiente.

Antes queremos hacer notar la proximidad que existe entre ambos fenómenos, que explica también que, en nuestro trabajo, que gira alrededor de la aplicación de los estudios neurofisiológicos, nos hayamos encontrado finalmente con una serie que incluye ambos movimientos anormales. Distintos grupos han ido destacando cómo en determinados contextos el límite fenomenológico entre el temblor y las mioclonías no es tan claro (123). En la Degeneración Corticobasal, por ejemplo, las mioclonías son precedidas por un aumento del temblor (124). Dos series de Atrofia Multisistémica muestran mioclonías de pequeña amplitud y temblor en el 20 al 55% de los pacientes. Salazar y colaboradores afirman, en base a los fenómenos clínicos y a los hallazgos neurofisiológicos, que el temblor postural con sacudidas debe ser etiquetado más como mioclonías que como temblor (125). Todo esto nos hace desembocar también en el controvertido término “temblor cortical”, que fue descrito por vez primera por Ikeda y colaboradores (126), como una variante de la mioclonía refleja. En definitiva, algunos ritmos centrales exagerados son uno de los componentes más importantes tanto de las mioclonías como de algunos temblores lo que muestra la analogía patofisiológica entre ambos fenotipos del movimiento.

En términos técnicos, un oscilador es una estructura capaz de producir actividad rítmica. Esta nomenclatura ha sido aplicada al estudio de los temblores. En sentido biológico, un oscilador no es una estructura anatómica aislada sino un sistema que se compone de partes corporales y conexiones funcionales, que incluye uniones nerviosas que pueden producir una actividad rítmica en determinadas condiciones (36).

Un oscilador central es una red neuronal autónoma con frecuencias independientes de la retroalimentación sensorial, la mecánica de los miembros y la longitud del arco reflejo. Por tanto, este término se está utilizando de una manera física o patofisiológica general, más que intentando determinar una región anatómica precisa (127).

Existen diferentes osciladores centrales que modulan las motoneuronas espinales (128):

1.- El ritmo de 2-3 Hz, que aparece durante la contracción isométrica y en los movimientos lentos. Su origen es incierto.

2.- Las oscilaciones en el rango 6-12 Hz. Pueden deberse a un fenómeno de resonancia mecánica aunque también se han relacionado con la organización pulsátil de los movimientos lentos a unos 10 Hz, idénticos al temblor cinético fisiológico y al componente central del fisiológico postural, que no se modifica con las variaciones de la mecánica del miembro. Se ha sugerido que el generador de las oscilaciones 6-12 Hz es el sistema olivo-cerebeloso, basándose en el modelo de harmalina animal. Un estudio reciente de coherencia magnetoencefalográfica-EMG en el temblor fisiológico postural, encuentra coherencia 6-12 Hz, como veremos más adelante, en el córtex motor primario, que no aparece en el temblor de acción (129).

3.- Hay un acuerdo general de que la sincronización en el rango 15-30 y en el 30-60 Hz es guiada por el córtex motor primario, con posibles influencias del córtex suplementario motor y premotor. Se observa una coherencia córtico-muscular en toda la musculatura explorada, incluso la que tiene una representación cortical pequeña como la paraespinal y abdominal (130). La coherencia 15-30 aparece fundamentalmente durante la contracción tónica débil y desaparece con el movimiento (131), mientras que la 30-60 Hz, denominada en ocasiones frecuencia Piper, se observa mejor en las contracciones fuertes y persiste con movimientos lentos (132).

Esta actividad “cortical” puede originarse en el mismo córtex, por células marcapasos como las “*cattering cells*” (133), o resultar de las interacciones excitadoras e inhibitoras de los diversos circuitos subcorticales.

4- Se han descrito también diversas frecuencias por encima de 60 Hz en los registros electrocorticográficos y en los análisis de frecuencia EMG-EMG en los músculos extraoculares y respiratorios. Su origen y significación permanecen desconocidos.

Los elementos que componen el temblor en humanos se deben a un número limitado de mecanismos:

- 1.- Temblor mecánico de la extremidad.
- 2.- Activación refleja que produce una actividad oscilatoria.
- 3.- Osciladores centrales.
- 4.- Actividad oscilatoria que ocurre cuando los sistemas de retroalimentación se vuelven inestables.

1.3.1 Componente mecánico

Es la forma más básica de temblor. En cualquier maniobra posicional, suponiendo una actividad muscular completamente estable, algunas de las fibras musculares son activadas a la frecuencia de resonancia de la región corporal involucrada. Por tanto, esa región corporal oscila a esa frecuencia de resonancia, que se guía por la siguiente ecuación

$$Frecuencia \approx \sqrt{\frac{K}{Inertia}}$$

Donde K es una constante determinada, fundamentalmente, por el tono muscular y la inercia del segmento corporal oscilante.

Esta frecuencia de resonancia es 25 Hz para los dedos, 6-8 Hz para la mano, 3-4 Hz para el codo y 0,5-2 Hz para la articulación del hombro.

La frecuencia de resonancia puede ser disminuida añadiendo masa o, por el contrario, elevada aumentando el tono muscular. Por razones prácticas es más sencillo aumentar la inercia colocando algún sobrepeso sobre el miembro. El componente mecánico puede identificarse por este procedimiento.

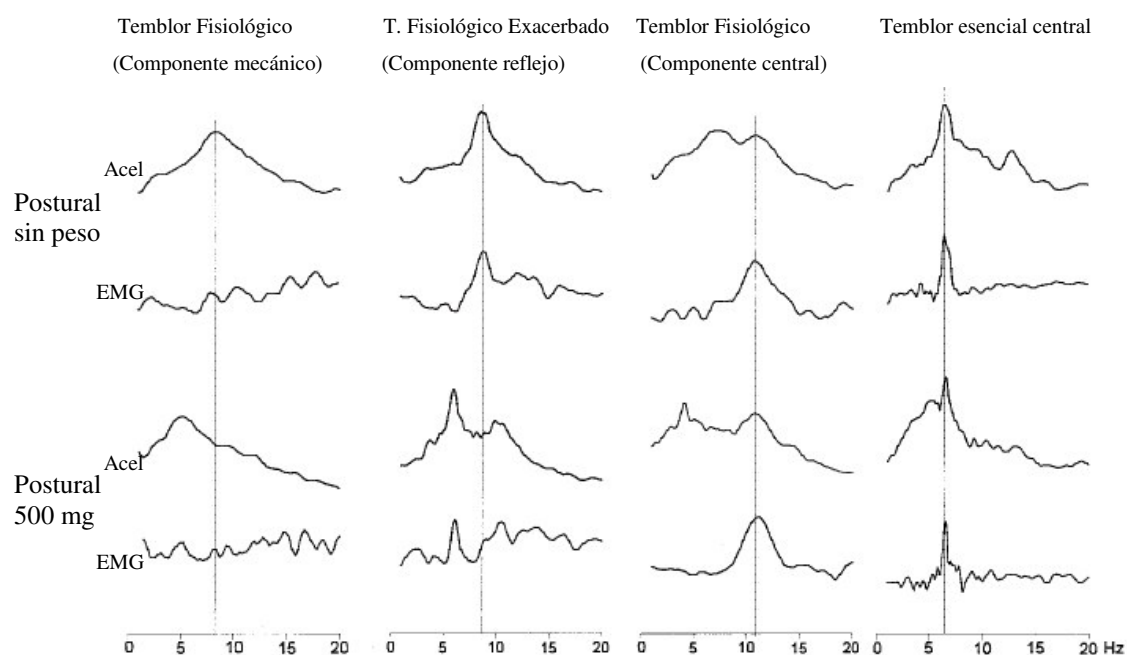


Figura 4: Análisis espectral de cuatro diferentes temblores posturales de las manos y el espectro electromiográfico de los extensores de la muñeca (EMG) sin sobrepeso y con un sobrepeso de 500 g colocados en el dorso de la mano. El primer ejemplo es un temblor fisiológico con un espectro EMG plano y un pico de resonancia mecánico dependiente de la sobrecarga. La segunda columna procede de un paciente con temblor tirotóxico que tiene un temblor con reflejo activado porque el pico de frecuencia EMG disminuye con el acelerómetro durante el sobrepeso. El tercer ejemplo es un sujeto normal que presenta un componente central, de frecuencia invariable además del componente mecánico sensible al sobrepeso. El último procede de un paciente con un temblor esencial moderado, que muestra un componente central con una frecuencia invariable. Estos *tests* son aplicables a propósitos diagnósticos (36).

1.3.2. Componente reflejo

El segundo mecanismo está mediado por reflejos del sistema nervioso central. Cualquier movimiento en una dirección, como por ejemplo, el movimiento de flexión del codo, produce un estiramiento de los extensores que evoca una señal aferente que produce su activación. Cuando el extensor se activa, el flexor se elonga, lo que produce una señal aferente desde los flexores (134).

Cuando el reflejo aumenta y el tiempo de conducción es el apropiado, resulta una oscilación. En principio, cabría esperar que la frecuencia del temblor que se produce fuese menor cuando el tiempo de conducción aumentara por la distancia. Sin embargo,

cálculos matemáticos han mostrado que este factor se compensa por la existencia de distintas latencias y ganancias de los reflejos (135).

La contribución que este mecanismo realiza al temblor puede ser identificado en cada paciente monitorizando el EMG y la oscilación de los miembros en la maniobra de mantener ambas manos extendidas contra gravedad. Las oscilaciones mecánicas y el trazado EMG analizado por análisis espectral muestra picos a la frecuencia de resonancia de la mano. Cuando se sobrecarga la miembro con 1 Kg, esta frecuencia disminuye unos 2 Hz. Como el EMG también disminuye, se deduce que los arcos reflejos son los que median la disminución de la frecuencia de resonancia responsable de la sincronización EMG.

1.3.3. Oscilación central

Un tercer mecanismo, es la denominada oscilación central, que engloba al menos dos modalidades:

La primera es la actividad rítmica de un grupo de neuronas en un núcleo del sistema nervioso central. Los experimentos en animales han mostrado este tipo de actividad en las células de la oliva inferior y del tálamo. Estas neuronas pueden adoptar una o dos formas de disparo. La primera es la suma de los potenciales de acción excitatoria de la membrana y el disparo de un potencial de acción regular cuando se alcanza el umbral. La segunda es el llamado “modo oscilatorio”. En este mecanismo el disparo se sigue de un potencial de acción prolongado y de la consiguiente hiperpolarización prolongada, que termina con una punta de rebote que lleva a la siguiente descarga. Es preciso que las células oscilantes aisladas se sincronicen para producir una actividad rítmica suficientemente fuerte para activar rítmicamente los núcleos motores espinales.

Una de las maneras en como esta sincronización puede llevarse a cabo es por medio del denominado acoplamiento electrotónico de las uniones *gap*. Este mecanismo ha sido demostrado de forma convincente en las células de la oliva inferior. Estas neuronas tienen uniones *gap* y el mecanismo de acoplamiento electrotónico de la actividad oscilatoria ha sido demostrado, al menos en el modelo animal del *guineapig*. Este mecanismo es también probable en las neuronas del tálamo.

Otro mecanismo posible es que las oscilaciones sean generadas en bucles que consistan en poblaciones neuronales de diferentes núcleos y sus conexiones axonales. El tiempo de conducción y el tiempo de excitación sumatoria o inhibición de los distintos núcleos involucrados en el bucle determinarían la frecuencia de la oscilación. Esta forma de generar la oscilación ha sido demostrada en poblaciones córtex-estriado-núcleo subtalámico-globus pallidus externo, a una frecuencia de 0,4-1,8 Hz, causado por el arrastre excitatorio del STN y el inhibitorio del GPe (Figura 5).

El oscilador central, sea cual sea la forma en como se haya producido, puede ser identificado electromiográficamente mediante la demostración de un pico de frecuencia invariable tanto en el análisis espectral del músculo monitorizado como en el del acelerómetro del miembro.

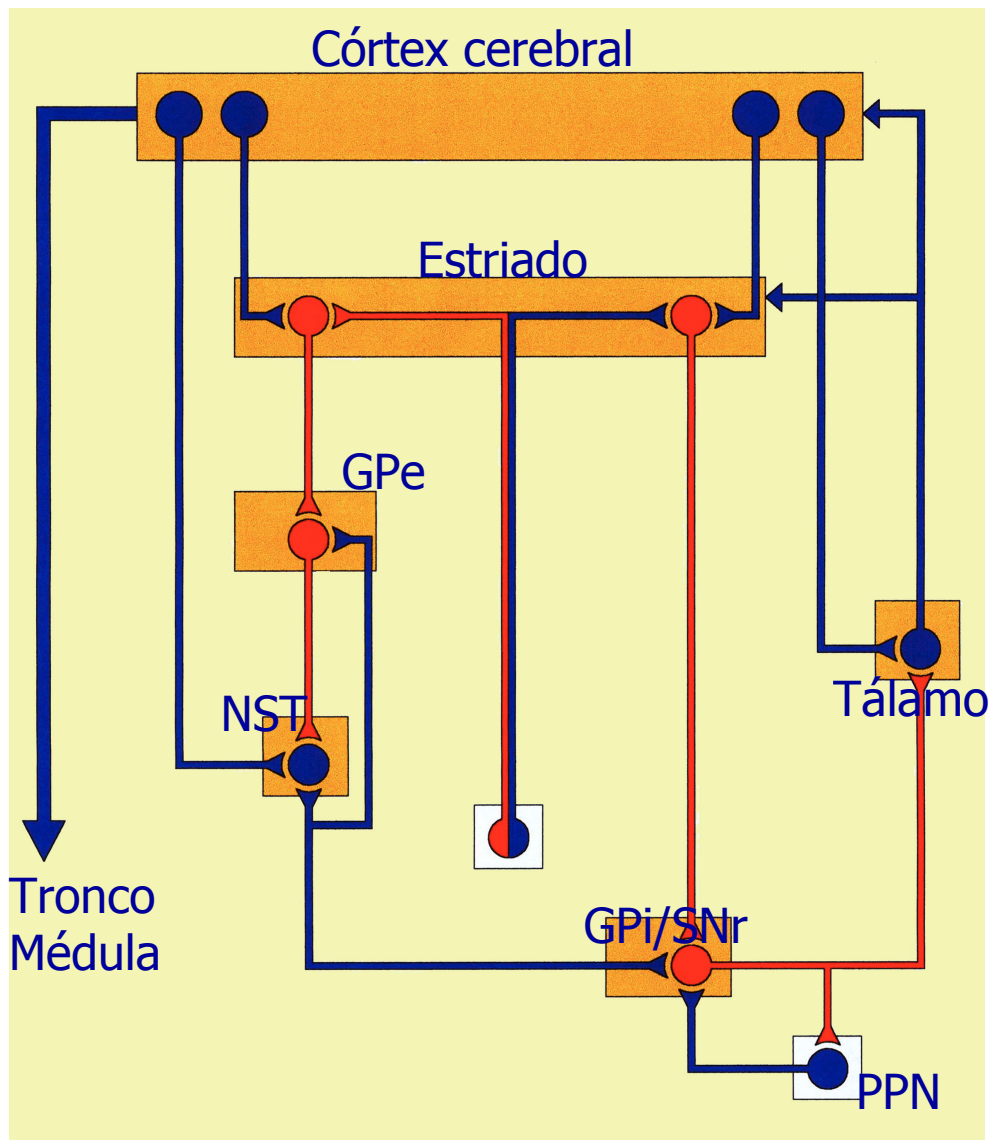
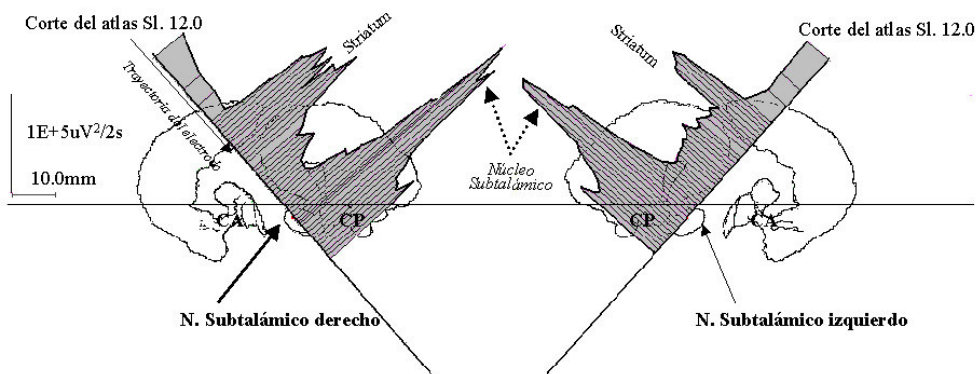


Figura 5.
Existe una sincronización del sistema córtex-estriado-STN-GPe a 0.4-1.8 Hz causada por la acción excitadora del STN y la acción inhibitoria del GPe



Actividad de las estructuras que atraviesan los electrodos profundos durante una intervención cuya diana es el STN. Obsérvese el característico batir de alta frecuencia del STN.

1.3.4. Alteración de los bucles de retroalimentación

Por último, algunos temblores presentan un componente relacionado con bucles de retroalimentación, siendo en ocasiones el elemento principal que expresa el temblor, como es el caso del temblor cerebeloso.

El temblor que se produce por este mecanismo es fundamentalmente un temblor intencional. Para entender este mecanismo hay que partir del conocimiento del funcionamiento del movimiento balístico. Este movimiento consiste en la activación agonista-antagonista-agonista. El agonista comienza el movimiento, el antagonista lo interrumpe y la contracción del segundo agonista realiza el ajuste fino del movimiento.

Estos movimientos balísticos están preprogramados, pero el sistema corticoespinal no es capaz de controlar esta secuencia motora por sí mismo. El cerebelo juega un papel crítico como se comprueba en los experimentos de lesión o enfriamiento del cerebelo en monos, que retrasa la aparición de las contracciones del antagonista y del segundo agonista, lo que se traduce en un movimiento sobredimensionado. El retraso del segundo agonista causa una respuesta retrasada de la corrección del movimiento, lo que lleva a la hipermetría en la otra dirección. Por este mecanismo todo movimiento voluntario termina siendo un movimiento oscilante, especialmente aquellos que se realizan durante una actividad intencional.

Se asume que el cerebelo es el sistema crítico de modulación de la fuerza y duración del primer agonista, y del acoplamiento y forma de la activación del antagonista. Los mecanismos de retroalimentación entre los receptores periféricos y el sistema nervioso central no son los responsables de esta oscilación, a la luz de los tiempos de conducción involucrados y por ello, se asume que el cerebelo trabaja a través de un control de retroalimentación que recibe una copia de la señal del movimiento desde el córtex y adapta los parámetros específicos del movimiento ajustándose a la situación del sistema motor. Cuanto más alterado esté este control motor, más dependiente es la tarea motora de la información de retroalimentación desde el sistema periférico, que será siempre, tardío y por tanto se desencadenará el déficit referido.

Como toda parte corporal es un objeto físico, cualquier miembro con temblor, por predominantemente central que sea éste, tiene también una oscilación mecánica.

1.3.5. Estudios en animales.

No existe, por el momento, ningún modelo animal que mimetice de forma exacta el temblor en humanos, sin embargo, los estudios en animales, vienen constituyendo una ayuda importante en el estudio de la patofisiología del temblor. El modelo animal es creado mediante alguno de los siguientes mecanismo básicos: la aplicación de agentes tremorogénicos como la harmalina, el MPTP y los fármacos colinérgicos, las lesiones en distintas estructuras del SNC, como el cerebelo o el tegmento ventromedial y el estudio de mutaciones genéticas.

El modelo harmalina induce un temblor postural/cinético que comparte muchas características con el TE de los humanos y el fisiológico exacerbado. El temblor producido por el MPTP es el más similar al temblor en reposo en humanos. El temblor que desencadena la lesión del tegmento ventromedial en los primates es muy similar al temblor de Holmes en humanos y las manipulaciones del cerebelo, como su enfriamiento, permiten un modelo para estudiar el temblor cerebeloso (136).

1.3.6. Fisiopatología de los principales temblores

Los cuatro mecanismos referidos constituyen lo que puede considerarse los “ladrillos” con los que construir un temblor; los posibles mecanismos básicos subyacentes a cualquier temblor observable clínicamente. Por su parte, los temblores, entendidos como cuadros sindrómicos tal y como son clasificados por el *Consenso*, suelen ser una combinación de, al menos, varios de estos mecanismos. A continuación comentaremos brevemente algunos de los más importantes:

1. Temblor Fisiológico Exacerbado

Las hipótesis sobre la fisiopatología de este temblor sugieren que subyacen en él dos mecanismos principalmente:

En primer lugar, la resonancia mecánica a la frecuencia Eigen del miembro oscilante. La teoría es que las unidades motoras batan a esa frecuencia de resonancia, lo que produciría la oscilación del miembro. La frecuencia y amplitud del reflejo mecánico está guiado por las propias características cinéticas del miembro oscilante. Por tanto, el temblor del codo normal tiene una frecuencia entre 3 y 5 Hz, que es sensiblemente menor que el de la muñeca que es de entre 8 y 12 Hz porque el antebrazo tiene mucha más inercia que la mano. De igual modo, los dedos tienen menos inercia y por eso la frecuencia de la articulación metacarpofalángica es 17-30 Hz (127) . También la fuerza de eyección de la sangre durante la sístole cardíaca podría alterar este mecanismo periférico (137). Por otro lado, el ritmo estaría alimentado por un arco reflejo espinal que podría exacerbar el temblor (138). Este dato ha sido puesto en tela de juicio por el estudio realizado por Raethjen y colaboradores en 117 sujetos sanos de entre 20 y 94 años (139). Probablemente, la respuesta de los receptores somatosensoriales a las oscilaciones mecánicas es demasiado débil como para guiar la frecuencia de las motoneuronas pero la respuesta refleja puede verse incrementada con la fatiga, la ansiedad y algunos fármacos que producen una modulación de su respuesta. Ésta es, seguramente, la base del componente mecánico del temblor fisiológico exacerbado, que produce salvas musculares a la frecuencia del temblor (140).

Si, como comentamos anteriormente, la frecuencia ω de esta oscilación mecánica depende de la inercia I y de la tensión alrededor de la articulación K , según la ecuación $\omega = \sqrt{\frac{K}{I}}$, la consecuencia es que los aumentos en la inercia del miembro producen una disminución de la frecuencia del temblor.

Este componente está presente también en la mayor parte de los casos de temblor postraumático, una categoría no contemplada por el *Consenso*. Hashimoto y sus colaboradores (141) realizan un estudio en un paciente con antecedentes de traumatismo cervical y radiculopatía C8-D1, encontrando un temblor a 6,1 Hz de frecuencia, muy sensible al sobrepeso, por lo que postulan un componente periférico importante. El bloqueo isquémico producía también una dramática disminución de la frecuencia. Por otro lado, los autores relacionan el aumento de la ganancia en los músculos monitorizados en el sobrepeso con la presencia de un componente del arco reflejo de estiramiento.

En segundo lugar, el arrastre central originado en unos hipotéticos osciladores del sistema nervioso central (127), que se observa aproximadamente en 1/3 de los casos, según la literatura. Este mecanismo central se refleja en salvas EMG sincronizadas, fundamentalmente, en la banda 7-13 (6-15 Hz según los estudios de Raethjen y colaboradores, que muestran que, con frecuencia, se sitúa alrededor de los 15 Hz y nunca por debajo de los 6 (139)). Esta banda puede también observarse en sujetos sanos superpuesta a la actividad EMG desincronizada de fondo (142), en el 8% de los controles de entre 20 y 40 años (143) y puede ser de hasta 6 Hz en sujetos ancianos.

El origen de la actividad central se ha atribuido a inestabilidades del circuito espinal (142). Existen también evidencias experimentales sobre la participación de estructuras oscilantes subcorticales como la oliva inferior (127), el cerebelo, el tálamo contralateral, etc., pero el origen de la oscilación primaria sigue sin conocerse.

Recientemente se ha demostrado, además, que las conexiones corticales están involucradas en su génesis: existe una coherencia en la frecuencia 6-15 Hz demostrada por correlación entre el electrocorticograma sobre las áreas sensitivo-motoras contralaterales y el EMG del músculo tremórico que muestra una transmisión de la oscilación desde las estructuras centrales más que una retroalimentación periférica al córtex, puesto que la fase registrada es compatible con la conducción de las vías piramidales más rápidas (16-22 ms) (144), como es capaz de demostrar Raethjen y colaboradores en 2 de los 6 pacientes epilépticos en los que detecta la coherencia cortico-muscular³. Este hecho ya había sido sugerido por el particular experimento de Köster y colaboradores que encontró coherencia en esa banda de frecuencias entre lados en casos de conexiones corticoespinales bilaterales anómalas en movimientos en espejo congénitos (146). Esta coherencia no se altera en absoluto con la aplicación de sobrepeso, lo que excluye la participación de una retroalimentación periférica en su mecanismo principal (144).

³ La mejor manera de distinguir el acoplamiento aferente del eferente entre el córtex y el músculo y estimar los retrasos entre ambas señales en fase. El retraso lo da la pendiente de la recta ajustada a las curvas en fase en la banda de frecuencia y éste método sólo proporciona resultados claros cuando la banda es suficientemente amplia para un ajuste ideal(145).

2. Temblor Esencial Clásico

La patofisiología de este temblor se considera vinculada predominantemente a determinados osciladores centrales (127;147), primordialmente la red olivocerebelosa (148). El TE provendría de la actividad oscilatoria en el triángulo del Guillain-Mollaret que involucra a las vías olivo-cerebelo-rúbricas. Las neuronas de la oliva inferior poseen unas propiedades de ritmicidad y unas interconexiones dendro-dendríticas que constituirían la guía del temblor (147).

A favor de la participación de estos circuitos se encuentran al menos 2 grupos de descubrimientos:

1.- Los experimentos con el modelo animal inducido por harmalina, considerado como el modelo animal del TE, como hemos comentado anteriormente. El aumento de la ritmicidad olivar mediante harmalina o fármacos serotoninérgicos produce un temblor de acción, que es similar al esencial.

2.- Estudios de imagen funcionales que han demostrado un aumento del metabolismo de la glucosa en la medula oblongata (149) o de flujo sanguíneo en el cerebelo (150-152). Louis y colaboradores miden los niveles de metabolitos intracelulares, incluyendo el N-acetil-L-aspartato (NAA) y colina total en relación con la creatina total en distintas regiones cerebrales utilizando espectroscopia de resonancia magnética protónica (¹H MRSI) en 16 temblores esenciales y los comparan con 11 controles. Sus resultados sugieren que el TE es una enfermedad neurodegenerativa con pérdida o daño neuronal en el cerebelo (153). Estudios realizados con PET muestran un aumento de la actividad en los hemisferios cerebelosos que coincide con el temblor postural (154).

Los estudios realizados postmortem han sido escasos, y la mayor parte de ellos no han estudiado a fondo el cerebelo y los núcleos del tronco del encéfalo.

Recientemente *The Essential Tremor Centralized Brain Repository* de la Universidad de Columbia ha realizado un estudio casos-contróles orientado a la descripción de la patología del TE. Encontraron un aumento del número de “*torpedoes*” (acumulaciones masivas de neurofilamentos desorientados) y de glía Bergmann (respuesta patológica

inespecífica a las lesiones) significativo. También se encontró una incidencia mucho mayor de casos con cuerpos de Lewy. Algunas de las discordancias del estudio mueven a los autores a sugerir que el TE se trata de un proceso cuya patología es heterogénea, relacionando a los pacientes con predominio del temblor de acción bilateral con los que presentan una proporción mayor de cuerpos de Lewy en el tronco del encéfalo y en el cerebelo (155) (Figura 6).

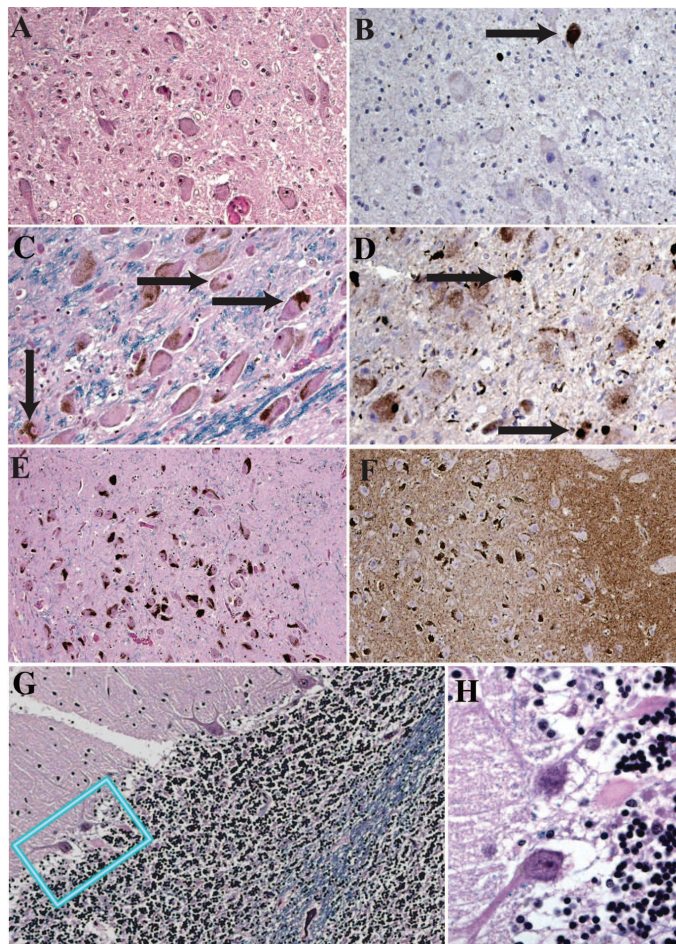


Figura 6: Cuerpos de Lewy en el temblor Esencial. A) Ausencia de cuerpos de Lewy en una sección del núcleo dorsal del vago (x200) con tinción de luxol y hematoxilina-eosina (L,H&E). B) Un cuerpo de Lewy aislado en una sección del núcleo dorsal del vago teñida con alfa sinucleína. C) Múltiples cuerpos de Lewy en una cortes del locus ceruleus teñidos de LH&E. D) Igual en tinción de alfa sinucleína E) Ausencia de cuerpos de Lewy en un corte de la porción compacta de la sustancia negra teñida con LH&E (x100) F) Igual con alfa sinucleína. G) Tinción de LH&E de un corte del folium del cerebelo mostrando los torpedos (100) H) (x400)

Imagen tomada de la publicación de este grupo (155)

En lo que se refiere a la mera descripción clínica de los pacientes, la presencia de una marcha en tándem anormal en los pacientes con TE, sugiere una relación fisiopatológica con el cerebelo. Esta alteración sólo es cuantificable en la marcha en tándem y es más frecuente en los temblores esenciales que presentan un temblor intencional predominante. Se asocia a un aumento de la base de sustentación y a la presencia de una marcha atáxica y dismétrica, clínicamente indistinguible de la que presentan los pacientes con enfermedad cerebelosa (44).

También existe evidencia de la participación del núcleo ventral intermedio (un núcleo de relevo cerebeloso en el tálamo ventrolateral) que tiene una correlación muy fuerte (156). De hecho, las lesiones estereoatáxicas o la estimulación de alta frecuencia en el núcleo ventral intermedio suprimen el TE (152).

Las lesiones en el cerebelo o en el tálamo reducen ampliamente el TE, lo que sugiere que una oscilación anómala es transmitida al córtex motor a través del cerebelo y sus proyecciones al tálamo ventrolateral (ventral-lateral posterior).

La participación de una alteración del control cerebeloso se presupone también de los estudios sobre las alteraciones en el control de los movimientos rítmicos guiados por el sonido. Esta alteración ha sido recientemente analizada por Farkas y colaboradores (157), en un estudio de casos controles que demuestra que los pacientes con TE presentan una mayor imprecisión en la adecuación de la percusión de los dedos a una señal acústica rítmica mostrando así un déficit severo en la generación de un ritmo evento-relacionado. Estas afirmaciones se soportan en los estudios previos sobre las alteraciones en el control del movimiento balístico. Las lesiones en el cerebelo pueden producir una alteración en la tarea de llevar un ritmo con los dedos (158). Los pacientes con TE presentan también un *timing* agonista-antagonista alterado: la latencia del segundo agonista durante el movimiento balístico de la muñeca y el codo está aumentada por la alteración del control del cerebelo sobre la actividad muscular anticipatoria (159).

Por último, el córtex parece ser parte de la red neuronal generadora del temblor, como demuestran los estudios de coherencia EEG córtex sensitivo motor – EMG (145).

Respecto a si estas estructuras centrales se distribuyen bilateral e independientemente o son únicas en cada paciente, los estudios de coherencia entre lados de Lauk (160) y Raethjen (161) sugieren osciladores centrales independientes. Posteriores trabajos de coherencia EEG-EMG han demostrado que aún existiendo centros independientes, se encuentran dinámicamente sincronizados, presumiblemente por un acoplamiento interhemisférico a través del cuerpo calloso. En un estudio, se encontró coherencia EEG-EMG tanto con el córtex ipsilateral como contralateral en el 21,6% de las 74

épocas de 60 s analizadas, procedentes de los 8 pacientes seleccionados para el estudio por presentar un TE en los brazos de características diferentes entre sí (162).

3. Temblor Parkinsoniano

La patología básica de la Enfermedad de Parkinson y del parkinsonismo inducido por MPTP es la degeneración de las células dopaminérgicas en la sustancia negra y, en consecuencia, su depleción en el estriado.

Es posible describir diferencias anatomopatológicas en las distintas variantes. La variante acinético-rígida muestra una pérdida más severa en la parte ventrolateral de la zona compacta de la sustancia negra, que proyecta sobre el putamen dorsal, que en la parte medial que proyecta sobre el caudado y el putamen anterior. Los *inputs* dopaminérgicos reducidos producen una sobreactividad de las neuronas estriatales gabaérgicas inhibitorias que proyectan a través de la vía indirecta sobre la zona reticulata de la sustancia negra y el pálido medial lo que lleva a la inhibición del bucle tálamo-cortical glutamatérgico y reduce la activación motora.

La forma con predominio del temblor presenta una pérdida más severa de neuronas en la parte medial de la zona compacta de la sustancia negra y un daño de la población retrorúbrica A8 que contiene sólo algunas neuronas tirosina-hidroxilasa y dopamina transportadoras inmunorreactivas frente a un predominio de las células claretinina-IR A8 proyecta sobre el estriado dorsolateral y el tálamo ventromedial (163).

El temblor en la EP está asociado a un metabolismo aumentado en el tálamo, el subtálamo, el puente y la red premotora cortical y a un aumento de la actividad funcional en las proyecciones tálamo-motoras.

Se observa una desaparición de las frecuencias beta y Piper (gamma) cortical en estos pacientes por influencia de los ganglios de la base lo que tiene, sin duda, un papel en la bradicinesia y la debilidad de estos pacientes (164), aunque la frecuencia Piper puede recuperarse con el tratamiento con levodopa, lo que demuestra la dependencia crítica de esta frecuencia de los ganglios de la base (165).

Como comenté en el TE, Lauk y Raethjen muestran evidencias de la existencia de osciladores centrales independientes en ambos lados, tanto en ese temblor como en la EP (160;161).

Un único trabajo, que ha estudiado las distintas frecuencias de varios músculos craneales y del miembro superior ha mostrado frecuencias uniformes (166). Otra serie, en enfermos de Parkinson, presenta diferencias de frecuencia significativas entre miembros (167).

Sin embargo, estos estudios no son determinantes a la hora de demostrar la existencia de un oscilador común, puesto que es posible la existencia de músculos con las mismas frecuencias no coherentes entre sí y músculos con diferencias de frecuencia de hasta 1,8 Hz que presentan coherencias cercanas a 1. Los estudios de coherencia realizados en 22 enfermos de Parkinson en músculos de miembros distintos muestran una variabilidad significativa, al tiempo que la coherencia entre los músculos del mismo miembro es muy alta, una vez descartada la que se debe al acoplamiento de los músculos de proximidad, lo que permite realizar la hipótesis de que, en realidad, se trate de múltiples osciladores centrales (161).

Los estudios en el modelo animal MPTP demuestran la existencia de múltiples osciladores centrales en los bucles de los ganglios basales. Mientras que el pálido suele oscilar acoplado al TP, numerosas otras regiones especializadas somatotópicamente se activan independientemente (168)(169).

Por tanto, la organización somatotópica de las estructuras centrales involucradas en la oscilación puede que juegue un papel importante en la independencia existente entre distintos miembros en el temblor de la EP (161).

El predominio del temblor sobre el cuadro acinético-rígido es de mejor pronóstico en cuanto a la progresión de la enfermedad (92). La fisiopatología de este predominio es diversa. Los *inputs* dopaminérgicos reducidos producen una sobreactividad de las neuronas estriatales gabaérgicas inhibitorias que proyectan a través de la vía indirecta

sobre la zona reticulata de la sustancia negra y el pálido medial lo que lleva a la inhibición del bucle tálamo-cortical glutamatérgico y reduce la activación motora.

4. Temblor Ortostático Primario.

Distintos trabajos aportan datos que orientan a la existencia de un oscilador central.

1.- El trabajo publicado por McAuley y colaboradores referido arriba (63), analiza de forma precisa la plasticidad que presentan las oscilaciones del TOP con las distintas acciones y posiciones. Este es, sin duda, un modelo que permite estudiar y demostrar el papel que estas oscilaciones centrales tienen en el control motor.

2.- Se comprueba la imposibilidad de modificar el patrón de descarga del temblor mediante estimulación nerviosa periférica (170-172).

3.- El trabajo de coherencia en la búsqueda de un oscilador único de Lauk y colaboradores (160), ya comentado previamente, muestra unos resultados sorprendentes para el TOP: es el temblor que muestra una coherencia mayor, que incluye hasta los músculos craneales. La coherencia no se modifica al multiplicar el número de mediciones en el mismo paciente, es decir, es estable en el tiempo. Estos resultados hacen suponer un proceso central y también una comunicación para la transmisión simultánea a ambos lados. Los autores comprobaron que esta coherencia entre lados no se observa en otros temblores como el TE, el TP o el FEx. La implicación de los músculos craneales estaría también en relación con el sorprendente temblor mandibular descrito por Schrag A, de características electromiográficas similares al TOP (173). Esto nos aleja de la interpretación de que el TO es un subtipo de TE (174).

4.- Köster y colaboradores se proponen también demostrar un mecanismo supraespinal mediante la monitorización de diversos músculos del territorio craneal en 6 pacientes con TOP. Les monitorizan los miembros (flexores y extensores del carpo, gemelos, cuádriceps y tibiales), el tronco (mediante paraespinas en C4 y L4) y los músculos craneales Masetero, Risorio, Esternocleidomastoideo y Geniogloso. La *Fast Fourier Transformation* (FFT) de los músculos craneales muestra el mismo patrón de frecuencia

y la correlación es cercana a 1 en todos ellos. Todo esto hace suponer un mecanismo supraespinal. O se trata de un oscilador único, o de algún mecanismo que coordina y sincroniza ambos lados, que sería también supraespinal. Realizaron un registro en reposo y con contracción isométrica. La conclusión es la afirmación de que el temblor ortostático es, en verdad, un temblor isométrico y no un temblor relacionado con los mecanismos responsables de la bipedestación. En el caso de la marcha lenta, la aparición del temblor se explica también por esta misma razón (175).

5.- La desaparición del temblor mediante la estimulación magnética transcraneal (EMT) en la fosa posterior, sugiere la posibilidad de un oscilador en el tronco del encéfalo. Wu y colaboradores postulan un comienzo en la fosa posterior del temblor ortostático, al conseguir el reseteo mediante estimulación eléctrica transcortical a intensidad inferior al umbral motor, mientras que no lo consiguen mediante estimulación magnética transcraneal (171). Otros autores han descrito una desaparición total del temblor ortostático mediante la aplicación de un único estímulo magnético transcraneal (176), también cuando se registra en ambas piernas (172) (Figura 7). Esta diferencia de resultados parece deberse a la intensidad del estímulo magnético utilizado.

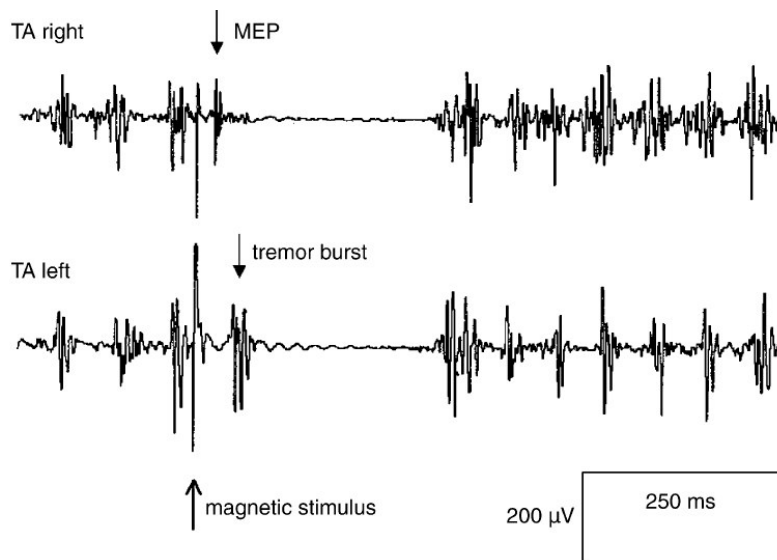


Figura 7. Electromiograma de una mujer de 76 años con TOP. Tras el estímulo sobre el córtex motor izquierdo, el tibial anterior (TA) derecho presenta un potencial motor evocado. A continuación, se observa una salva muscular en el TA ipsilateral pero no en el contralateral. Tras la supresión el temblor continúa (172).

6.- Hay una ausencia de modificaciones en la frecuencia del temblor con el sobrepeso (77).

7.- Los hallazgos del PET sugieren alteraciones en la actividad cerebelosa en los pacientes con TOP (177).

En contra de todos estos trabajos estaría la sospecha de origen espinal comentada por Norton y colaboradores. Estos autores plantean que el origen sea espinal al encontrar un paciente parapléjico que lo padece (178).

El trabajo de Gerschlagier y colaboradores, que tanta luz ofrece sobre la asociación con la EP, afirma que el TOP se produce en un oscilador situado en la fosa posterior que está intacto pero que está anormalmente activo, mientras que en los casos de TO con otros signos neurológicos (TO plus), es el resultado de la disfunción de la modulación de un centro motor superior (los ganglios basales y/o el tronco del encéfalo), conclusión a la que llega también Spiegel y colaboradores tras analizar el impacto de los diferentes estímulos en el temblor ortostático (172).

5. Temblor Cerebeloso.

Se puede suponer una alteración del cerebelo o sus vías aferentes y/o eferentes, siempre que un temblor aumenta de forma substancial durante la realización de un movimiento que persigue un objeto o propósito (2). La amplitud de este temblor varía, típicamente, a medida que el objeto se acerca, en ocasiones salva a salva.

El temblor intencional cerebeloso se produce por una lesión en los núcleos cerebelosos profundos (dentado, globoso-emboliforme) o en sus tractos de salida al tálamo contralateral (brachium conjunctivum). Este tipo de lesiones afectan a la capacidad del sistema nervioso de utilizar la información sensitiva y la experiencia anterior para anticiparse y prevenir errores en el movimiento. El sistema nervioso se vuelve así incapaz para el control de retroalimentación, que es demasiado lento e insensible como para prevenir el temblor que resulta de las características mecánicas del miembro y del comportamiento oscilante de la retroalimentación sensitivo-motora entre el miembro y

el córtex motor. Esta oscilación se incrementa, seguramente, por la reverberación en el bucle talamocortical o en algunas vías centrales con tendencia a oscilar (147). Los mecanismos involucrados en este tipo de temblor se han estudiado ampliamente en animales. El cerebelo se ha extirpado o bloqueado temporalmente mediante enfriamiento o aplicación de agentes químicos. Las inyecciones selectivas de muscicol en los núcleos cerebelosos profundos han mostrado el papel crítico de estructuras como el núcleo globoso-emboliforme. En monos la actividad temblorosa se ha encontrado en el córtex motor y sensitivo y en el núcleo globoso-emboliforme, pero no en el dentado. Por tanto, los bucles transcerebelosos y transcorticales parecen estar involucrados. El temblor intencional persiste a pesar de la desaferentización en monos, por lo que los bucles somatosensoriales no pueden ser la única fuente del temblor intencional. El análisis del movimiento en experimentos con animales y pacientes con lesiones cerebelosas sugieren que la mayor causa es la alteración del *timing* y *grading* de la actividad de los músculos antagonistas. De hecho, varios estudios han apuntado a que los reflejos de larga latencia están aumentados en la enfermedad cerebelosa (179).

6. Temblor de Holmes

El temblor de Holmes es una combinación de temblor de los ganglios basales y del cerebelo. Tanto el sistema dopaminérgico nigroestriatal, como el sistema cerebelotalámico deben lesionarse simultáneamente para obtener un temblor de estas características, tal y como muestran los estudios de anatomía patológica y de PET (89). Como estos sistemas pueden también lesionarse en sus proyecciones, este temblor puede seguir también a lesiones de otras localizaciones. Algunos pacientes tras haber presentado una lesión cerebelosa estable atrás en el tiempo, han padecido algún tipo de déficit nigroestriatal, lo que produjo finalmente un temblor de Holmes (180;181). El déficit funcional en ambos sistemas se refleja en los síntomas de este temblor y, de hecho, proporciona una profundización de las relaciones que existen entre el cerebelo y los ganglios de la base. El temblor en reposo desaparece cuando se realizan movimientos voluntarios, pero esto deja de suceder cuando el cerebelo ipsilateral está también afectado; entonces el temblor en reposo parece que se introdujese en los movimientos voluntarios, dando un temblor intencional a la misma frecuencia. Así, la influencia cerebelosa sobre las maniobras voluntarias, compensan parcialmente los

déficits inducidos por la patología de los ganglios basales, al menos durante la actividad voluntaria. Además, la frecuencia del temblor en reposo también parece verse influida por el cerebelo siendo, con frecuencia, menor a 4 Hz en el temblor de Holmes. Puede pensarse que el sistema cerebeloso compensa los circuitos de los ganglios basales en los movimientos voluntarios, al menos en lo que se refiere a la producción del temblor.

1.4. Análisis fisiopatológico de las mioclonías

La expresión clínica de las mioclonías es una resultante de las estructuras motoras involucradas en la misma. Así, el temblor cortical afecta predominantemente a las regiones corporales con una mayor representación cortical, las manos y la cara y se manifiestan especialmente durante la acción voluntaria. El córtex motor está especialmente involucrado en movimientos fraccionados, más que en los que se realizan en masa y se caracteriza por una actividad entre las bandas beta y gamma (20-40 Hz). Por esta razón las mioclonías corticales son habitualmente multifocales y presentan salvos rítmicos de alta frecuencia. En su forma más pura, este trastorno da lugar al llamado temblor cortical. En estas mioclonías la ganancia de las vías reflejas está aumentada por lo que habitualmente pueden registrarse respuestas gigantes en los potenciales evocados. Las sacudidas son precedidas de eventos corticales de corta latencia (10-40 ms), que pueden ser observadas en el electroencefalograma como una punta-onda, pero que con frecuencia sólo son detectadas mediante promediación retrógrada. Las mioclonías del tronco del encéfalo son generalizadas, especialmente axiales, como expresión de la participación de estas estructuras en los movimientos axiales y bilaterales, y muy sensibles a estímulos por su estrecha conexión con los centros reflejos subcorticales.

Las mioclonías que involucran uno o dos miotomas contiguos, son relativamente independientes de las influencias supraespinales como el movimiento voluntario o en el sueño, siendo muy características de las estructuras motoras espinales, que se vuelven hiperexcitables por irritación viral o por el aislamiento de las neuronas del asta anterior de sus influencias inhibitorias.

El sistema propioespinal es una vía de conducción lenta que conecta múltiples niveles segmentarios intraespinales. Su afectación produce sacudidas axiales, que no involucran la cara, que no se estimulan con el sonido. Las salvos musculares son de larga duración

y se expanden de forma relativamente lenta por encima y por debajo del nivel de la hiperexcitabilidad.

1.5. Estudios neurofisiológicos del temblor

Los estudios neurofisiológicos han contribuido ampliamente en la comprensión de la fisiopatología de los temblores pueden colaborar de forma considerable al diagnóstico diferencial y al seguimiento terapéutico (182).

El estudio neurofisiológico básico analiza el comportamiento del temblor según las distintas posiciones, lo que ha demostrado tener una importancia central (183), aunque el solapamiento de las respuestas de los distintos temblores no permite realizar un diagnóstico diferencial de los mismos exclusivamente por este criterio.

Hay que tener presente que, por el momento, no se conocen bien los mecanismos que subyacen a los distintos efectos que las posiciones producen sobre el temblor y no está claro hasta qué punto es la posición la que hace aparecer el temblor o es que, simplemente, la posición varía la forma en como un determinado temblor se manifiesta. Por esta razón, la clasificación postural es una premisa poco sólida desde la que construir estudios fisiopatológicos, diagnósticos o terapéuticos (38).

Hasta la actualidad se han realizado pocos estudios sobre su valor predictivo. El trabajo prospectivo de Alexandre Gironell (3) analiza, por vez primera, esta variable en las fases iniciales del temblor postural, aplicando pruebas neurofisiológicas convencionales como el EMG y la acelerometría y mostrando su alto valor predictivo en el diagnóstico del TE en pacientes con temblor postural.

Otro estudio clínico (38) evalúa la capacidad de discriminación de las pruebas neurofisiológicas, mediante EMG y acelerometría entre el TE y la EP, en enfermos con clínica estabilizada, combinando los resultados de amplitud, frecuencia y patrón de alternancia en cinco diferentes posiciones de los miembros. La clasificación óptima de EP (86%) y TE (95%) se produjo con la combinación de las variables frecuencia y dos amplitudes tomadas en la posición de reposo.

A continuación se describen algunas de las técnicas utilizadas en éstos y otros estudios similares:

1.5.1. Polimiografía

Es posible registrar la actividad muscular durante el temblor, mediante electrodos de superficie en montaje bipolar, con una separación de 2-4 cm. Los electrodos se colocan en paralelo a la dirección de acortamiento del músculo, tras leve abrasión de la epidermis.

La principal dificultad radica en conseguir evitar el sobrecruzamiento de las señales eléctricas de músculos cercanos.

Los montajes se encuentran limitados principalmente por el número de canales disponibles en el electromiógrafo. Se suelen disponer sucesivamente los músculos antagonistas de los miembros más afectados con el fin de estudiar el patrón de alternancia en todas las posiciones; con este objetivo es preferible seleccionar músculos inequívocamente antagonistas como el bíceps y el tríceps. En el caso de temblor en las manos, característicamente, se colocan sobre el extensor radial del carpo y el flexor cubital del carpo.

Las señales se filtran habitualmente por debajo de 50-100 Hz con el propósito de minimizar el artefacto de movimiento.

El patrón electromiográfico de los diferentes músculos involucrados en el temblor permite analizar la frecuencia, la longitud de las salvas, el grado de acoplamiento en fase de los músculos antagonistas, etc.

Este análisis permite también una diferenciación con las mioclonías basándose en la longitud de las salvas y la ausencia de ritmicidad. También es posible detectar la asterixis, que se caracteriza por la cesación de la actividad muscular durante 50-500 ms en los músculos monitorizados.

1. Transductores de amplitud y frecuencia

Existen en la actualidad transductores capaces de registrar tanto la aceleración, como la velocidad y el desplazamiento de un miembro tremórico. Habitualmente se han venido utilizando en la clínica los acelerómetros, en parte, por razones técnicas y, en parte, porque se considera a la aceleración como la variable que mejor caracteriza el movimiento.

Diversos trabajos han destacado el alto ruido implícito en la amplificación de las señales obtenidas por transductores de posición. Sin embargo, este fenómeno, que acontece en las frecuencias altas, es similar al que genera la amplificación de las señales integradas de aceleración de frecuencias bajas.

Por tanto, en estos momentos, es posible que, aplicando los filtros adecuados, la utilización de un transductor de velocidad o de desplazamiento sea similar al de aceleración, o incluso algo mejor, dada su resolución en las frecuencias bajas.

2. Acelerómetros

Los acelerómetros miden la aceleración del movimiento.

Su colocación depende de la localización del temblor. En el caso más frecuente del temblor de las manos, se coloca habitualmente 14 cm. distal a la articulación de la muñeca, aproximadamente sobre la articulación metacarpo-falángica del dedo III (33) . En los casos de temblor de los dedos se sitúa sobre el tercer dedo, en la falange distal, para lo que se precisa la utilización de acelerómetros de pequeño tamaño.

Existen multitud de acelerómetros piezorresistentes ultraligeros con sensibilidades lineares de 4,5 mV/g (g = aceleración de la gravedad) o incluso mucho mayores, disponibles en el mercado a precios asequibles.

Acelerómetros tridimensionales.

Los acelerómetros tridimensionales se usan muy escasamente aún en los estudios convencionales. Esto es debido, en parte, a que la mayor parte de los pacientes

presentan temblores en la dirección vertical, y los resultados del análisis espectral que consideran únicamente el componente vertical de la aceleración no se modifican de forma considerable (50).

Están disponibles en el mercado, comercializados por distintas empresas de materiales biotecnológicos, acelerómetros tridimensionales ligeros y de muy alta sensibilidad, que se están utilizando en estudios experimentales. En el caso de temblor de las manos, estos acelerómetros se colocan en la parte distal del tercer metacarpiano. Por ejemplo, TRIAX[®], es un acelerómetro piezoeléctrico tridimensional con una sensibilidad lineal de $5,9mV/g$ en cada uno de los 3 ejes ortogonales, de sólo 16g de peso (43). Existen también algunos más ligeros y con mayor sensibilidad (48).

3. Sensores láser de desplazamiento

Existen transductores capaces de medir velocidad y desplazamiento, que proporcionan una información muy relevante en la valoración del temblor, aunque no están aún incorporados ampliamente a la clínica.

Estos sensores láser se utilizan predominantemente con el propósito de cuantificar la amplitud del temblor.

Tienen una sensibilidad capaz de discriminar desplazamientos tan pequeños como 0,002 mm y han demostrado resultar altamente efectivos en la cuantificación de la amplitud de los temblores (184;185). Bradley J. Davis analiza la exposición de la imagen del láser sobre una superficie lisa obtenida mediante una cámara fotográfica con el diafragma abierto durante varios segundos, obteniendo los grados de desviación del temblor fisiológico de la longitud de la imagen, teniendo en cuenta la distancia entre el paciente y la superficie (186). Los autores desarrollan un sistema que permite determinar la contribución relativa de los generadores de la muñeca, el codo y el hombro, y evaluar el grado de desplazamiento en varios planos. Sus resultados muestran que más del 50% de la deflexión del temblor fisiológico exacerbado se debe a la muñeca y los dedos. Éste y otros estudios parecidos apoyados en una tecnología similar, han permitido un análisis preciso de las características de los temblores de poca amplitud.

1.5.2. Análisis de frecuencia y amplitud

La frecuencia del EMG y del transductor de aceleración y las fases de alternancia varían de forma significativa al modificar la posición de las manos pero no se alteran en una exploración en la que la posición de las manos se mantiene invariable. La frecuencia y el patrón de activación son, por tanto, parámetros fiables en registros de breve duración en condiciones controladas de laboratorio.

El trabajo de Hefter H. y col. muestra en una serie de 14 pacientes, cómo los registros de temblor postural fisiológico de las manos durante 60 minutos no varían en frecuencia si no se modifican las condiciones mecánicas del estudio. Sin embargo, la amplitud y el patrón de alternancia varían considerablemente (187). Evidentemente, este estudio está reflejando también la enorme influencia que los factores mecánicos tienen en las características del temblor fisiológico, como comentaré más adelante.

Esta cuestión ha sido investigada por otros numerosos autores pero se demuestra definitivamente su significación estadística con intervalos de confianza en el estudio publicado por Lauk y col. en 2001 (188).

En el temblor esencial, la amplitud del temblor es inversamente proporcional a su frecuencia. Este fenómeno es común a todos los sistemas osciladores (189). En el caso del TE la relación es logarítmica: la regresión lineal log desplazamiento vs log de la frecuencia tiene una pendiente de -4 (190).

La edad disminuye la frecuencia del temblor esencial, independientemente de la duración del temblor en el tiempo (50). Es posible que ésta sea una de las razones por las que el temblor aumenta de amplitud con el tiempo. Sin embargo esta afirmación ha sido matizada por el mismo autor recientemente, encontrando una disminución de la frecuencia con el paso del tiempo, del orden de 0.06 a 0,08 Hz al año, siguiendo una línea de regresión similar a la que se produce con la edad (51).

Louis ED y col. presentan un estudio con 55 pacientes de la comunidad del norte de Manhattan, Nueva York, y otros 79 hospitalarios, con 13,2 años de media de evolución a los que un neurólogo evalúa dando una puntuación total de gravedad de 0 a 36. El

trabajo muestra una asociación muy alta entre la duración de la enfermedad y la puntuación total del temblor. La edad, por su parte, está asociada también de forma independiente con la puntuación total del temblor (52). En la valoración de este trabajo hay que tener en cuenta, en cualquier caso, que la puntuación de gravedad que se adjudica es el resultado del sumatorio de la puntuación de 0 a 3 de 6 distintas maniobras en cada miembro superior, que incluye tanto el temblor posicional, como de acción inespecífica, intencional y específica de la tarea. Es decir, es un criterio de gravedad “global”.

La experiencia clínica habitual sugiere que la amplitud aumenta con el paso del tiempo desde el comienzo del cuadro, aunque este dato tampoco ha sido demostrado en estudios longitudinales. Existen trabajos de autores que han seguido a los pacientes durante un determinado periodo de tiempo, como Elble y col, que realizaron un estudio en 44 pacientes prospectivamente durante 4 años, monitorizando mediante acelerometría y polimiografía, encontrando un aumento del 29% de la amplitud en el temblor de sus pacientes (7% anual) (51).

Recientemente se ha estudiado la relación existente entre la asimetría de la intensidad en enfermos con TE y EP y la asimetría de la frecuencia, analizadas mediante acelerometría biaxial (103). La asimetría de la frecuencia, tanto central, como su dispersión en la EP, sugiere la presencia de osciladores centrales independientes, fenómeno que no es posible observar en el TE y puede constituir una de las características neurofisiológicas claves en su diferenciación, como mostraré más adelante.

La frecuencia del temblor y el reclutamiento de las unidades motoras realizan contribuciones independientes a la amplitud del temblor en el temblor esencial (50).

También se analiza la amplitud, tanto del EMG como del acelerómetro.

La amplitud EMG se define por la distancia pico-pico de las salvas musculares y habitualmente se analizan las amplitudes medias.

La amplitud es valorable en el acelerómetro, en unas unidades de μV^2 . La aceleración del movimiento es la segunda derivada del desplazamiento.

1. Análisis espectral de la frecuencia

Existen multitud de trabajos publicados, incluso recientemente, que continúan evaluando la frecuencia del temblor mediante estimación visual de los registros polimiográficos. Por ejemplo, se cuenta el número de salvas en un minuto y se promedia, realizando al menos 5 mediciones en segmentos de registro similares. Sin embargo, un análisis preciso de la frecuencia del temblor y su regularidad sólo es posible mediante análisis espectral de la frecuencia.

Varios estudios han descrito la estabilidad de la frecuencia de los temblores en registros de corta duración, aunque la mayor parte de estos trabajos no realizan análisis de significación estadística, por lo que es posible que pequeños cambios en la frecuencia permanezcan desapercibidos.

El artículo de Lauk y colaboradores al que me he referido arriba, analiza las variaciones de frecuencia en registros de corta duración en 10 pacientes con diagnóstico definitivo de temblor esencial y 6 de EP, con amplitudes similares mostrando una mínima variación de la frecuencia dominante cuando las condiciones mecánicas no se modifican y amplios cambios con la modificaciones de la posición del miembro.

Habitualmente, la estimación del espectro de frecuencia de los datos obtenidos se realiza mediante la promediación del cuadrado de los módulos de la transformada rápida de Fourier de segmentos determinados de registro. Lo más frecuente es seleccionar una ventana de 2 ó 3 segundos de duración. El software del equipo analiza la ventana multiplicando infinitamente la señal de la oscilación, convirtiéndola en una secuencia periódica y permitiendo así la aplicación de la transformada. Las señales obtenidas son corregidas con un algoritmo *Hamming* con el fin de resolver los problemas de acoplamiento de las secuencias.

Este tratamiento matemático debe ser tenido en cuenta en la evaluación de los resultados, que puede generar frecuencias artefacto, inexistentes en la oscilación analizada.

El análisis de frecuencia en el acelerómetro suele valorar al menos dos parámetros: la frecuencia central, que es la mediana del área bajo la curva de frecuencia total y la dispersión de la frecuencia, que es el ancho de frecuencia alrededor de la frecuencia central que contiene el 66% de la frecuencia total del espectro (Figura 8).

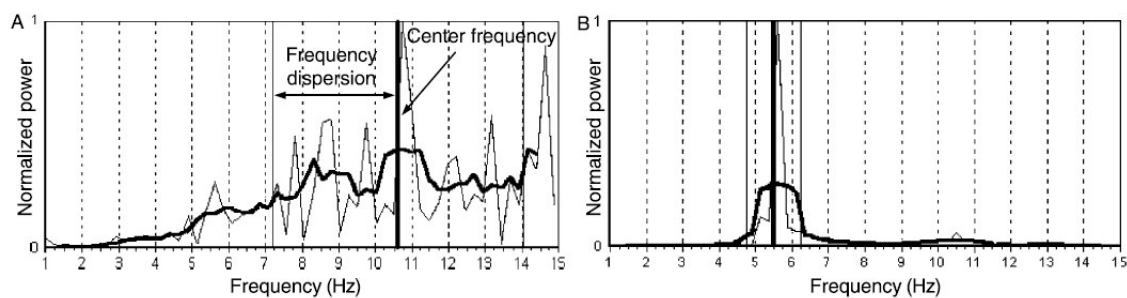


Figura 8. Espectro de potencia en sujetos control (A) y en un paciente con temblor esencial (B). La línea delgada muestra la potencia normalizada y la línea gruesa la media del espectro de frecuencia. La línea gruesa vertical marca la frecuencia central, las dos líneas finas verticales muestran la dispersión de la frecuencia (103).

En frecuencias con muy poca dispersión, como suele suceder en la EP y el TE, la frecuencia pico, se encuentra muy cercana a la central y es fácilmente identificable, incluso visualmente.

Timmer y col muestran una forma alternativa de estimación del espectro de frecuencia y proponen un método para decidir cuándo un espectro de frecuencia muestra picos significativos múltiples y cómo determinar en esos casos la amplitud del temblor (191). Así, un pico de frecuencia se considera significativo si su estimación supera el 95% de intervalo de confianza, es decir, si el valor pico menos el intervalo de confianza excede el valor de los dos valles más cercanos más el intervalo de confianza.

Algunos autores han desarrollado sus propios programas informáticos para registrar y analizar las características de los temblores (192;193).

2. Análisis de las formas de las curvas del temblor

Algunas técnicas matemáticas aplicadas al análisis de las curvas del temblor pueden tener valor en el diagnóstico sindrómico.

El análisis espectral de la frecuencia reduce la información de las curvas a los parámetros básicos de amplitud y frecuencia pero hay más información de interés en esas curvas.

Se han propuesto los análisis de caos, pero no se han encontrado resultados de interés en la capacidad de diferenciar los tipos de temblor.

Otra posibilidad es analizar las curvas del temblor tras la aplicación de una conversión matemática que amplifique alguna de sus características como, por ejemplo, elevar al cubo cada uno de los puntos de la señal para diferenciar el temblor parkinsoniano del esencial (191).

3. Duración de las salvas musculares

El temblor se caracteriza por un patrón de activación muscular en salvas. La duración en milisegundos de cada una de estas salvas se mantiene constante en condiciones mecánicas similares en el mismo músculo y su estudio permite la diferenciación de algunos tipos sindrómicos. Este es uno de los criterios neurofisiológicos más importantes en la diferenciación del temblor de Holmes y el cerebeloso. Es característica también la extraordinaria brevedad de las salvas musculares en el temblor ortostático primario. Las características de la contracción muscular pueden hacernos sospechar también que no se trate de un temblor sino de mioclonías u otros movimientos anormales.

1.5.3. Comportamiento según las posiciones

Los temblores presentan un comportamiento diverso según la posición del miembro, y esto ha pertenecido siempre a la sistematización de su clasificación. Este impacto de las posiciones sobre las características del temblor afecta a todas sus variables, especialmente a su amplitud, pero también a la frecuencia y patrón de alternancia.

Los estudios neurofisiológicos utilizan este recurso igualmente y potencian su utilidad al analizarlos con precisión.

El trabajo de Golan y sus colaboradores (43) muestra cómo acceder a una subclasificación del temblor esencial en tipos 1 y 2, exclusivamente en base a su comportamiento con las distintas posiciones. El análisis acelerométrico en el eje Z en las 3 distintas posiciones (15 cm. sobre los brazos de la silla, 90° y sosteniendo un vaso cercano a la boca) muestra una distribución de los pacientes en 2 tipos. Los TE tipo I varían su frecuencia en función de las distintas posiciones del miembro, mientras que el TE tipo mantiene una frecuencia invariable.

Reposo:

La exploración del miembro en reposo implica adoptar una posición corporal que evita la contracción tónica antigravitatoria y, por otro lado, la participación voluntaria del paciente que debe colaborar en la no activación. En la mayor parte de los casos, para los temblores en los miembros superiores es suficiente con apoyarse en los brazos de la silla durante la sedestación. En los casos de duda diagnóstica puede ayudar adoptar la posición en decúbito supino. La relajación completa de la musculatura involucrada puede objetivarse mediante la monitorización electromiográfica.

Maniobra posicional:

La maniobra posicional es la que realiza el paciente con el miembro sostenido contra la gravedad. Es necesario identificar en primer lugar la topografía exacta del temblor para, a continuación, realizar una maniobra que explore esta posición aislando el segmento afectado.

Acción cinética no intencional

Consiste en la exploración de los distintos movimientos alternantes sobre una determinada articulación en ausencia de un objetivo preciso del movimiento.

Acción intencional

Exploración mediante la realización de una acción cinética que persigue un objeto determinado.

Nota: Las maniobras dedo-nariz y talón-rodilla son también de interés en la exploración del temblor intencional, aunque exploran propiamente la acción cinética inespecífica.

Distracción cognitiva durante el reposo y/o la maniobra posicional

Esta maniobra consiste en la realización de tareas mentales, objetivables por el explorador, al tiempo que se adopta la posición o se realiza el movimiento que típicamente desencadena el temblor en el paciente. Es necesario ajustar la tarea a las características cognitivas del paciente. Típicamente se solicita contar hacia atrás de tres en tres, desde cien.

Habitualmente esta maniobra no induce cambios significativos, excepto en los temblores de origen extrapiramidal, donde característicamente se induce un aumento de la amplitud y en los temblores psicógenos donde, con cierta frecuencia, se puede inducir una desaparición del fenómeno, especialmente cuando la distracción se efectiva.

Movimiento inhibitorio contralateral

Consiste la realización de un movimiento rítmico con el miembro contralateral a frecuencia diversa del temblor, que no sea múltiplo o submúltiplo del mismo.

La desaparición del temblor durante esta maniobra es un signo que está en relación con la dificultad de mantener voluntariamente dos o más ritmos no relacionados en diferentes partes del cuerpo (194), en personas no entrenadas para realizar estas tareas. Por ello, la aparición de distintos ritmos en diferentes partes del cuerpo es muy sugestiva de temblor orgánico. La maniobra característica es pedir al paciente que golpee con los dedos del miembro no tremoroso a un ritmo determinado, lo que provoca la desaparición del temblor o su arrastre por el realizado voluntariamente (195;196).

Kumru H, Valls-Solé J y sus colaboradores han realizado recientemente un estudio comparando el efecto de los movimientos balísticos voluntarios de flexo-extensión de la muñeca sobre el temblor contralateral en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), temblor esencial (TE), temblor psicógeno (TP) y en sujetos controles que realizaban voluntariamente un movimiento imitando un temblor (MV), encontrando una disminución de la amplitud o la desaparición completa del temblor en los últimos dos grupos (TP y MV), con una latencia variable, pero similar entre estos grupos.

La hipótesis de la fisiología de este efecto involucra al mecanismo inhibitorio interhemisférico que acompaña la ejecución de una tarea motora unilateral, puesto que

la consecución de programas motores apropiados por el sistema nervioso central requiere la inhibición de otros programas para conseguir que los movimiento tengan la precisión requerida (84).

Puede también jugar un papel importante la atención que requiere la realización de la tarea motora voluntaria, que impide mantener la necesaria para continuar con otro movimiento voluntario rítmico. Esta hipótesis es congruente con la latencia, de escasos ms, observada en este fenómeno. Estos mecanismos no afectan a los circuitos que producen la EP y el TE (197). Es también muy difícil mantener un movimiento oscilatorio voluntario a la misma frecuencia durante un periodo de tiempo prolongado.

Coactivación

La coactivación se define como la resistencia a los movimientos pasivos sobre una articulación en un miembro tembloroso, siempre y cuando cumpla las siguientes características:

- 1.- Que el temblor sea dependiente de la concurrencia de un aumento de tono en el miembro, lo que percibe el explorador como si el paciente “luchara” contra él.
- 2.- Que el temblor desaparezca con el aumento voluntario del tono.
- 3.- Que la frecuencia cambie durante la maniobra. (Este último criterio no es obligatorio en su definición, aunque sí característico).

La coactivación se objetiva en el EMG al obtenerse un registro tónico de los músculos durante 300 ms antes de comenzar el trazado alternante (198). Este fenómeno se observa exclusivamente en los temblores psicógenos y resulta altamente específico.

1.5.4. Efecto del sobrepeso

Los temblores que surgen de estructuras centrales se caracterizan por presentar una respuesta estable a los cambios en las condiciones mecánicas del miembro (199).

Mediante la sobrecarga de las extremidades con pesos de 500 a 1000 g puede separarse el componente central del periférico (86;127). La identificación de estos componentes, así como la valoración de su participación en el movimiento que se expresa definitivamente en la clínica, es ya una herramienta básica en la valoración neurofisiológica del temblor y en su contribución al diagnóstico sindrómico.

La maniobra posicional produce, de manera inevitable, un cambio en la carga y en la longitud del músculo. El único trabajo que analiza los efectos del peso sobre el temblor postural, aislándolo del componente gravitacional y de acortamiento propios de cualquier maniobra posicional es el realizado por Burne J.A. y sus colaboradores. Este trabajo experimental, que adolece de un número suficiente de pacientes para poder extraer conclusiones generalizables, sí proporciona, sin embargo, datos de enorme importancia sobre el efecto del peso en los temblores posicionales de la EP y el TE (200).

1.5.5. Estudios de coherencia

Una de las herramientas matemáticas introducidas en el estudio de los procesos neurales es el análisis de coherencia que se ha aplicado fundamentalmente a las señales EEG y EMG en humanos.

La técnica consigue detectar un único oscilador generador de dos señales biológicas y, por ello, juega un papel importante en el estudio de las relaciones existentes entre dos músculos que tiemblan (201-203).

La dependencia linear o correlación entre dos señales en el dominio de la frecuencia se denomina coherencia. Se sitúa en valores entre 0 y 1, siendo 1 la relación linear perfecta mientras que 0 indica la no existencia de relación linear en esa frecuencia entre las dos señales (128).

1. Coherencia EEG-EMG

Es posible identificar las oscilaciones coherentes que existen entre el córtex sensitivo-motor contralateral y el músculo durante la contracción voluntaria y también las áreas corticales coherentes entre sí.

El origen exacto y la génesis de estas oscilaciones son generalmente desconocidos. Su reflejo en el patrón de descarga de las neuronas motoras espinales aumenta la posibilidad de que los ritmos sean transmitidos a estructuras subcorticales que proporcionan el *timing* que se distribuye por el sistema motor.

Marsden y colaboradores (204), realizaron en el año 2000 estudios a 7 pacientes en el contexto intraoperatorio de estimulación de estructuras profundas, hallando coherencia en la banda de frecuencia de 8 a 27 Hz entre el VIM, el córtex sensitivo-motor y el músculo, lo que sugiere una actividad coherente durante el movimiento, al menos en estos pacientes, que presentaban alguna de estas patologías: TE, EP y Esclerosis Múltiple (EM).

Estudios similares vienen realizándose a nivel experimental, siendo el más significativo el realizado por Welsh y Llinás, mediante la utilización de múltiples electrodos sobre las células de Purkinje en la rata. Estos autores sugieren que las oscilaciones 6-10 Hz acopladas en fase permitirían una unión dinámica que ciertos grupos de *outputs* del cerebelo. Estos *outputs* son específicos de tarea lo que permite al cerebelo coordinar la actividad de diferentes grupos involucrados en determinadas maniobras (205).

Se han realizado varios trabajos que muestran esta coherencia mediante EEG de alta definición (145;162) o registros epicorticales (144).

Los estudios de coherencia EEG-EMG han demostrado que permiten el diagnóstico diferencial entre el temblor mioclónico cortical y el temblor esencial y presenta una sensibilidad mayor que la promediación retrógrada en la capacidad de demostrar un origen cortical de las contracciones musculares (206).

2. Coherencia MEG-EMG

Otros trabajos vienen realizando, en los últimos años, estudios de coherencia de la actividad registrada mediante magnetoencefalografía y el electromiograma para la profundización en los mecanismos fisiopatológicos e identificación de las estructuras centrales involucradas en los temblores. Recientemente se han identificado así los centros responsables del temblor de acción que presentan frecuentemente los pacientes con enfermedad de Wilson (207).

3. Coherencia EMG entre lados

Del hecho de que varios músculos pertenecientes al mismo miembro, o a cualquier otro, presenten una misma frecuencia en el análisis espectral no podemos inferir directamente que su origen sea el mismo. Es importante distinguir entre coherencia, que es el grado de acoplamiento en fase, y misma frecuencia. Se puede dar una coherencia entre músculos con distinta frecuencia y grupos musculares con frecuencia idéntica no ser coherentes entre sí. Esto hace que adquieran importancia los estudios de coherencia EMG-EMG (160).

McAuley y colaboradores demostraron la ausencia de coherencia entre músculos homólogos en la bipedestación en sujetos control, lo que supone una diferencia muy significativa con los patrones observados en temblores patológicos altamente coherentes como el temblor ortostático primario (63).

Otro trabajo utiliza e intenta validar una técnica de correlación cruzada espectral para estudiar la posibilidad de existencia de un oscilador único en los distintos temblores; lo denominan “proceso oscilador central único”, porque no es necesario que sea una única señal.

En estos estudios es importante tener presente en todo momento una dificultad característica en el momento del cálculo de la coherencia entre músculos diferentes de un mismo miembro, que surge de que los electrodos de superficie no registran la actividad de un único músculo sino que existe, invariablemente, un entrecruzamiento de actividad bioeléctrica que se transmite por conducción en volumen que procede de otros músculos cercanos, que limita la validez de las conclusiones sobre la coherencia.

Algunos autores han desarrollado métodos para estimar el grado de entrecruzamiento y han definido los márgenes dentro de los cuales las mediciones no se alteran de forma significativa.

Los estudios de coherencia muestran también un comportamiento coherente entre lados en pacientes con temblor “voluntario” (208), algo que no se observa en el temblor esencial y en el parkinsoniano. Posiblemente esta maniobra sólo sea capaz de identificar

a los simuladores, que no son más que una pequeña parte de los temblores con sospecha de un origen psicógeno. Sin embargo, no todos los temblores psicógenos tienen un origen “voluntario” como demuestra el hecho de que persistan con la marcha. Es posible, en ocasiones, encontrar un mecanismo oscilatorio fisiológico no voluntario subyacente.

Los estudios de coherencia de Raethjen y colaboradores, encuentran coherencia entre lados sólo en 7 de los 15 pacientes con temblor psicógeno estudiados y postulan la existencia de un mecanismo fisiopatológico diverso para los otros 8 pacientes, que sugieren que podría ser el clonus o el propio del temblor fisiológico exacerbado (209).

1.5.6. Análisis del patrón de activación

El patrón de alternancia se evalúa, frecuentemente, mediante la mera inspección visual de los registros aunque es posible realizar estudios matemáticos de acoplamiento entre músculos antagonistas.

El patrón de alternancia se ve condicionado de manera muy importante por factores mecánicos de diversa índole, especialmente la posición del miembro. Los estudios que intentan separar estos factores y determinar la constancia del patrón de alternancia de los distintos temblores han arrojado resultados diversos, en ocasiones contradictorios.

El trabajo de Deuschl y colaboradores (39) divide los temblores esenciales en dos grupos. El primero presenta una sincronización ente músculos antagonistas durante la maniobra posicional, reflejos de larga latencia normales y respuesta positiva al propanolol. El segundo grupo presenta actividad alternante entre músculos antagonistas, reflejos de larga latencia aumentados y ausencia de respuesta significativa al propanolol. Probablemente estas diferencias se corresponden con mecanismos fisiopatológicos diversos.

Este valor que podría tener el patrón de alternancia como variable pronóstica en el tratamiento, de manera que el TE alternante respondería mejor al tratamiento con primidona, mientras que el sincrónico a β -bloqueantes, ha sido desmentido de forma contundente por Milanov en un estudio de casos de 100 pacientes con TE que recibieron

ambos tratamientos durante 1 mes con un periodo de lavado de 20 días entre uno y otro. Lo que sí aparece en este trabajo es la mejor respuesta a primidona de los temblores esenciales localizados fuera de los miembros y los que son de predominio cinético e intencional (42). Este dato tiene gran importancia derivada del hecho de que la afectación de la vida diaria de los pacientes con temblor cinético intencional, habitualmente de mayor amplitud, es mucho mayor.

Todas estas consideraciones presuponen que el patrón de alternancia es persistente en el tiempo en cada paciente, cuestión en la que, con algunas matizaciones coinciden la mayor parte de los autores en la actualidad.

El análisis del patrón de alternancia reviste también particularidades de gran interés en los movimientos intencionales: los sujetos sanos se caracterizan por su capacidad de modulación de la duración de cada salva EMG de los agonistas. Durante la fase de aceleración del movimiento se observan también múltiples salvas de los agonistas.

Los movimientos rápidos se construyen con un patrón bi-trifásico de activación muscular caracterizado por una salva del agonista, seguida por otra del antagonista que, en ocasiones, se sigue de una nueva salva del agonista. El sexo y la edad no afectan a los siguientes parámetros EMG de esta secuencia: la frecuencia de elevación del EMG del agonista, la amplitud de la primera salva del agonista y la alternancia de la salva antagonista principal (210).

El aumento de la distancia al objeto se afronta incrementando la amplitud y la duración de la salva inicial del agonista, mientras que se retrasa progresivamente la alternancia del antagonista.

1.5.7. Reseteo

La desaparición o detención temporal del temblor tras la aplicación de diversos estímulos es de interés en el diagnóstico diferencial de los distintos tipos sindrómicos. Los estímulos más utilizados son eléctricos o magnéticos, aplicados aisladamente o de forma repetitiva y en ocasiones con técnicas de colisión entre varios de ellos.

El temblor parkinsoniano y el esencial son reseteados tanto por estimulación magnética transcraneal (211), como por estimulación nerviosa periférica (212) o por tracción mecánica (213). El temblor ortostático es reseteado exclusivamente por estimulación magnética transcraneal (176).

1.5.8. Análisis del disparo de unidades motoras aisladas.

Los estudios de unidades motoras aisladas se han utilizado principalmente para analizar el orden de reclutamiento.

Se ha demostrado que las unidades motoras se agrupan en cada ciclo del temblor y la sincronización es anómala en los temblores patológicos. Descargas dobles o triples aumentan la amplitud potenciando la producción de energía mecánica.

La utilidad de estas técnicas en el diagnóstico diferencial de temblor es muy limitada actualmente.

1.5.9. Estimulación magnética transcraneal

En muchos movimientos anormales, el defecto anatómico-funcional central se sitúa a nivel de los ganglios basales, con actividad de integración que afecta predominantemente a las áreas motoras corticales. De éstas, la vía de salida principal es el sistema corticoespinal.

La EMT se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de los distintos trastornos del movimiento con participación de estas estructuras. Hasta el momento, existen estudios en los siguientes cuadros: Enfermedad de Parkinson, Degeneración Corticobasal, Atrofia Multisistémica, Parálisis Supranuclear Progresiva, Temblor Esencial, Distonía, Enfermedad de Huntington, mioclonías, ataxias, síndrome de Tourette, piernas inquietas, enfermedad de Wilson, síndrome de Rett y síndrome de persona rígida (214).

Las variables comúnmente estudiadas en estos pacientes son: tiempo de conducción corticomotor, umbral de estimulación y periodo silente central.

La EMT proporciona información sobre la conducción cortico-motoneuronal y también de la excitabilidad de las neuronas corticoespinales (215), lo que está bajo la influencia de múltiples aferencias del córtex motor mismo, entre las que están también las de los ganglios basales.

Esto no sucede con la estimulación eléctrica transcraneal, que informa exclusivamente sobre la conducción en los axones corticoespinales, puesto que sus impulsos pasan de largo la sustancia gris. Esto explica parte de las diferencias en los resultados de la aplicación de una u otra técnica.

Una de las limitaciones comunes a todos estos estudios es la dificultad que la EMT tiene para inducir un efecto localizado, por lo que la mayor parte de los trabajos reconocen la imposibilidad de evitar una activación sobre regiones no deseadas. Este aspecto limita enormemente también la consideración de las conclusiones vertidas por la aplicación de estas técnicas.

Respecto al periodo silente electromiográfico se ha venido relacionando con los sistemas inhibitorios intracorticales. Puede obtenerse por estimulación focal del córtex motor ipsilateral y se cree que se genera a través de una vía transcallosa. El acortamiento del periodo silente reflejaría, por tanto, una actividad anormal de los mecanismos intracorticales inhibitorios de los pacientes con disfunción en los ganglios de la base (81). Los cambios estarían en relación con los mecanismos que se originan en los ganglios de la base y que actúan a través de las conexiones tálamo-corticales y de las vías rubro y reticuloespinales a nivel de las neuronas espinales inhibitoras (216).

1.5.10. Aplicaciones con fines terapéuticos.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) a alta frecuencia (5 Hz) produce un aumento de la excitabilidad cortical. La EMTr de baja frecuencia, habitualmente a 1 Hz, da lugar a una disminución de la excitabilidad cortical (217). La fisiología de este fenómeno es aún desconocida. Estudios en animales vienen indicando este efecto: por un lado los que demuestran que la aplicación de la estimulación eléctrica cortical a 1 Hz produce una disminución prolongada de la eficacia de la

transmisión sináptica (218); por otro lado, lo que se ha dado en llamar el *quenching*, o la disminución del umbral epileptógeno con la aplicación a 1 Hz (219).

Gironell y colaboradores presentan un estudio del efecto agudo antitremórico que presenta la aplicación de la EMTr a bajas frecuencias en pacientes con TE. Cada sesión consistía en 30 trenes de 10 segundos de duración separados de pausas de 30 segundos, al 100% de la intensidad y una frecuencia de 1 Hz (220).

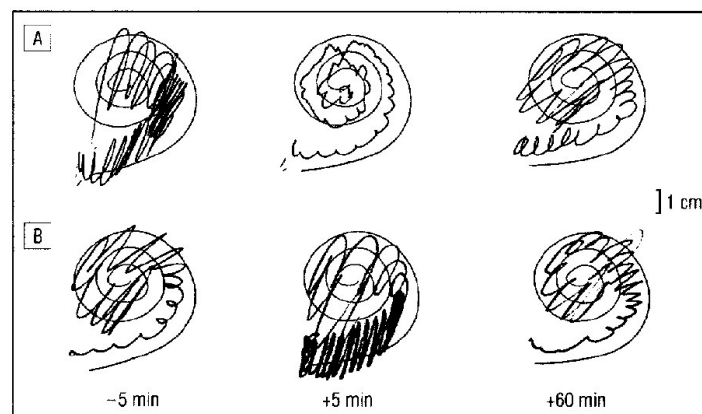


Figura 9. Ejemplo de la realización de la una espiral por un paciente antes y después de una estimulación magnética transcraneal repetitiva a 1 Hz del cerebelo. A: EMTr activa. B EMTr inactiva. A los 5 minutos tras la EMTr activa, el paciente fue capaz de dibujar la espiral traspasando mínimamente la línea (220).

1.5.11. Registros de larga duración

Los registros de larga duración suelen tener la función de monitorizar el movimiento del paciente con el fin de obtener conclusiones respecto a su persistencia (188).

Síntomas como el temblor, la rigidez o la hipocinesia, pueden tener un comportamiento fluctuante a lo largo del día, lo que hace necesario estudios que evalúen globalmente su presencia.

Los actogramas convencionales, son detectores de movimiento, que se colocan habitualmente ceñidos a la muñeca. Su pequeño tamaño permite que se puedan portar sin molestia alguna, con apariencia similar a un reloj de muñeca convencional.

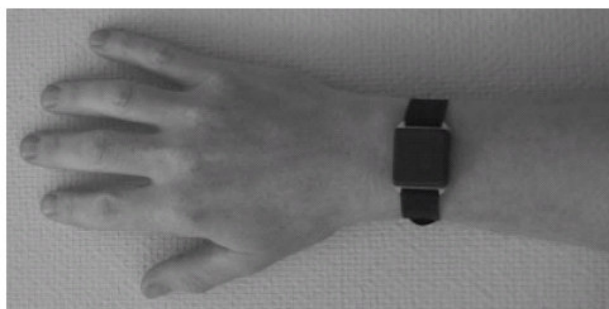


Figura 10. Actograma de pequeño tamaño ceñido a la muñeca, (221).

Su principal inconveniente radica en la dificultad de diferenciar la información que proporcionan del resto de los movimientos que realice el paciente. Existen en la actualidad algunos actogramas capaces de realizar esta discriminación con gran precisión pero son, por el momento, difíciles de conseguir para su uso en la clínica habitual.

La frecuencia y fases en registros de larga duración han sido ampliamente estudiadas. Boose y colaboradores desarrollan una técnica de análisis de frecuencia en registros de hasta 24 horas y en su trabajo muestran 6 ejemplos de su utilización en pacientes. Las conclusiones a las que llegan respecto al patrón de alternancia del temblor esencial no tienen significación estadística suficiente (222), pero sugieren que los ángulos de fase pueden variar ampliamente en el mismo paciente en registros de larga duración, aunque existe siempre un patrón dominante.

Spieker y colaboradores utilizan el método de registro de larga duración desarrollado por su equipo en 1989, y demuestran que las variables principales de estos registros, aparición de temblor, intensidad del temblor y frecuencia del temblor, son altamente reproducibles con coeficientes de correlación de 0,9 y que la especificidad del método para detectar temblores patológicos es de 87,5% y su sensibilidad del 96% (223).

Sin embargo, es necesario tener en cuenta la posición que ocupa el miembro en los registros de larga duración, antes de sacar conclusiones (224), incluso cuando se realiza monitorización EMG, puesto que la relación EMG - severidad del temblor no está demostrada por el momento.

1.5.12. Monitorización videográfica

Algunos estudios utilizan la monitorización videográfica que facilita la interpretación de los registros polimiográficos y permite la comparación de los datos clínicos con el paso del tiempo, en sucesivas revisiones (33;52).

Algunos grupos han comenzado a trabajar también con cámaras tridimensionales de alta resolución que, apoyándose en una herramienta informática son capaces de analizar las características del temblor con gran precisión. Sin embargo, una de sus mayores dificultades es que los resultados son dependientes de la distancia desde la que se realicen los análisis.

1.5.13. Tablas digitales

Las tablas digitales son un recurso electrónico, habitualmente asociado a un *software* específico que permite el análisis preciso del trazado de la escritura. Esta tecnología permite tanto evaluar las características del temblor, con una evaluación precisa de su amplitud, como describir el resto de las características de la envoltura del movimiento.

Este recurso es utilizado con frecuencia en la comparación de las características del temblor esencial y de la EP (35). El temblor de la EP presenta una velocidad de realización de la espiral lenta y una disminución de la velocidad con el radio mayor de lo normal.

En un reciente estudio con 101 pacientes con EP y 52 con TE, se compara la valoración de la amplitud por un método automático con tabla digital, la *Automated Computer Tremor Store* (ACTS) durante la realización de la espiral de Arquímedes y la evaluación clínica por el método tradicional en tres clínicos expertos independientes y ciegos a los resultados automáticos, encontrándose una alta correlación (225).

1.5.14. Posturografía

Su utilidad es la evaluación de la inestabilidad en la bipedestación y la marcha y se está aplicando fundamentalmente en el estudio del temblor ortostático o de las alteraciones de la marcha de causas diversas, tanto en su faceta diagnóstica como en la monitorización terapéutica.

El movimiento en reposo y el balance dinámico se evalúan mediante una plataforma de presión estable. Habitualmente, se realizan varias mediciones de entre 30 y 60 segundos obteniéndose una nube de puntos que se corresponde con los llamados centros de presión (COP). La primera variable que se obtiene en reposo es el área de la elipse percentil 95° que estima el área del movimiento del COP durante la duración del test con el 95% de confianza. El balance dinámico evalúa la realización de un desplazamiento voluntario en 8 direcciones distintas, con una diana mostrada en una pantalla, permaneciendo al menos 1 segundo en su posición. Se evalúa en esta maniobra el tiempo total de realización de la maniobra, el tiempo de deceleración del COP una vez alcanzado el objetivo y la capacidad de controlar la trayectoria del COP y adecuarla al objetivo.

También permite una primera evaluación de la frecuencia e intensidad del temblor transmitida a la plataforma de presión, que tienen el interés de representar el sumatorio de las fuerzas de presión ejercidas por los miembros y del tronco.

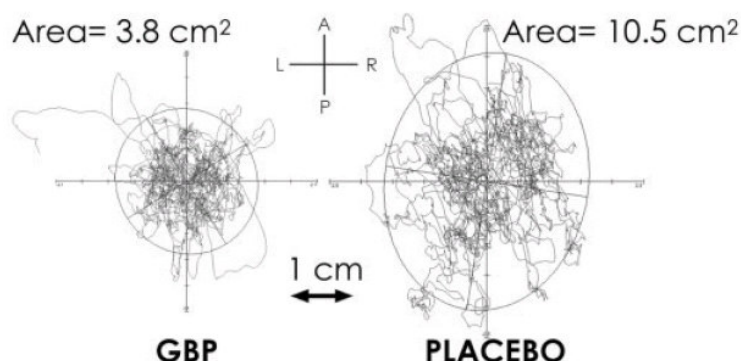


Figura 11. Posturografía en reposo durante 1 minuto, comparativa con gabapentina y placebo en un ensayo sobre su eficacia en 6 TO (57).

1.5.15. Estudios de monitorización terapéutica

1. Bases de la utilización en el seguimiento terapéutico

No se conocen los cambios neurales que provocan el efecto terapéutico en el tratamiento farmacológico del temblor parkinsoniano. Múltiples trabajos han estudiado los efectos del tratamiento en la EP, que induce un aumento de la velocidad pico (o disminución del tiempo de movimiento), menor cantidad de salvas de los agonistas, que

son de menor amplitud, aunque duración similar, y menor actividad de los antagonistas en la maniobra intencional, en definitiva, un patrón similar a los sujetos normales (226).

El trabajo de Robichaud y colaboradores en pacientes con EP demuestra que la medicación no modifica el patrón temporal de la activación EMG según las distancias, concretamente, no restaura la capacidad de modulación de la duración de las salvas de los agonistas según la distancia, ni modifica la frecuencia de descarga de los agonistas ni la sincronización con la activación de los antagonistas (227). El estudio se realiza en la ejecución de movimientos rápidos sobre una única articulación, el codo, a 36, 54 y 72 grados, cuyos patrones en sanos y alteraciones en enfermos con enfermedad de Parkinson han sido ampliamente descritos.

2. Monitorización del tratamiento

El magnífico impacto del tratamiento médico sobre los síntomas de la EP fue descrito desde sus comienzos. Existen varias escalas clínicas de temblor que han sido utilizadas para evaluar la influencia que los fármacos tienen sobre él (2), habitualmente se utiliza la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) , sobre la que se han sugerido algunas preguntas adicionales (93). Sin embargo, ninguna de estas escalas es suficientemente sensible como para determinar fluctuaciones pequeñas en la intensidad del temblor (228).

En la evaluación de la eficacia terapéutica antiparkinsoniana son de interés tanto la valoración cuantitativa como cualitativa de las características EMG, que permite la ajustar el tratamiento y predecir el curso de la enfermedad. En el seguimiento terapéutico la monitorización acelerométrica y electromiográfica es esencial (42). El consenso establece la obligatoriedad de la monitorización neurofisiológica en los estudios que valoren la eficacia de las distintas estrategias farmacológicas (2)

También se ha sugerido la utilización de la estimulación magnética transcraneal y, concretamente, la monitorización del periodo silente, en la evaluación de la eficacia terapéutica en la enfermedad de Parkinson (216).

El trabajo de Lukhanina y colaboradores se propone desarrollar un sistema que permita cuantificar el efecto de la levodopa sobre los síntomas de la EP mediante el estudio de la amplitud EMG y las características de la actividad tónica y fásica en los músculos del hombro durante la contracción voluntaria, comparándolos con los índices de la UPDRS (229), encontrando una alta sensibilidad para objetivar los síntomas y cuantificar la respuesta a la terapia, especialmente en el parámetro amplitud del EMG en reposo.

La utilidad del estudio neurofisiológico en el seguimiento terapéutico se centra sobre todo en la comparación de las amplitudes del temblor (72;230;231). El análisis mediante polimiografía y acelerometría en 18 pacientes con temblor inducido por valproato en el que se comparaban la aparición de este efecto indeseado en la presentación de liberación retardada con la convencional, no mostró diferencias significativas en la frecuencia y cuantificó un incremento significativo de la amplitud en la presentación convencional (231).

También aumenta progresivamente el número de trabajos que evalúan el efecto del tratamiento en el temblor ortostático, mediante posturografía (57;232;233). Esta técnica realiza una valoración cuantitativa de la inestabilidad en los pacientes. La frecuencia EMG es también una medida reproducible del reclutamiento de las unidades motoras y puede ser usado para cuantificar el efecto del tratamiento (50).

Se vienen utilizando también las técnicas de registros de larga duración con el fin de cuantificar el efecto terapéutico en la EP tanto farmacológico, como tras intervención quirúrgica (234). Los registros de corta duración presentan la limitación de que están fuertemente influenciados por las fluctuaciones que experimentan los pacientes a lo largo del día. La monitorización del temblor mediante el EMG de superficie ha demostrado una reproductibilidad suficiente y claramente mayor que la registrada por el acelerómetro y se corresponde con el efecto del tratamiento que el paciente experimenta (224).

La monitorización EMG se ha utilizado también en el tratamiento del temblor esencial mediante toxina botulínica, con el fin de identificar los grupos musculares involucrados de manera principal en la génesis del temblor y disminuir así los efectos indeseados de su aplicación, administrando la toxina exclusivamente en esos músculos. Pacchetti y sus

colaboradores consiguen disminuir mediante este procedimiento los efectos secundarios del tratamiento produciendo únicamente un 15% de pacientes con leve debilidad en la extensión del tercer dedo (235).

3. Efecto terapéutico

Ya ha sido comentado que han comenzado a plantearse las posibilidades terapéuticas de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con temblor esencial. También viene aplicándose esta posibilidad terapéutica en diversos procesos psiquiátricos y neurológicos, en un nivel experimental por el momento. Han sido ya demostrados efectos antitremóricos localizados en el tiempo, pero su aplicación en el tratamiento permanente del temblor está aún por explorar.

1.6. Estudios neurofisiológicos de las mioclonías

Las mioclonías pueden proceder de la corteza cerebral, del troncoencéfalo-tálamo y de la formación reticular, médula espinal y propioespinal y de estructuras periféricas. Dada la heterogeneidad de las mismas se recurre con frecuencia a un tratamiento empírico que puede resultar poco efectivo. Por todo ellos, los protocolos de estudio de las mioclonías deben incluir un estudio neurofisiológico.

Tras la recogida de la historia clínica y la exploración física se consigue obtener una imagen de conjunto del comportamiento de la mioclonía en cuanto a su distribución espacial, secuencia temporal, respuesta a las activaciones y presencia en reposo o en movimiento. Esto permite, habitualmente, clasificar el proceso en alguno de los cuatro síndromes clínicos mayores:

1. Mioclonía Fisiológica
2. Mioclonía Esencial (síntoma primario, historia no progresiva)
3. Mioclonía Epiléptica
4. Mioclonía Sintomática (secundaria, progresiva, encefalopatía)

(236)

La clasificación fisiológica de la mioclonía se consigue tras la aplicación de una serie de pruebas entre las que se encuentran el electroencefalograma, la electromiografía de

superficie, la electroencefalografía-polimiografía simultánea, la promediación retrógrada, los potenciales evocados somatosensoriales, y las respuestas de larga latencia a la estimulación eléctrica periférica. En ocasiones se está incorporando también el estudio magnetoencefalográfico.

Tipo fisiológico	EEG	EMG	Promediación Retrógrada	PESS	Respuestas reflejas
Cortical	Variable, puede mostrar descargas epileptiformes y ondas lentas	Salvas menores de 75 ms	Variable. La onda aguda 10-40 ms anterior a la descarga EMG es característica	Aumento amplitud del componente cortical	+/- reflejo C en reposo
Cortical-subcortical	Punta onda generalizada	Salvas < 100 ms	Asociación temporal	Aumento de la amplitud posible	+/- reflejo C en reposo
Subcortical-supraespinal	Anomalías no concluyentes	Duración variable de las salvas, dependiendo de subtipos	No correlación	Normal	Algunas veces respuesta refleja al sonido
Espinal	Normal	Salvas > 100 ms y +/- rítmicas; puede existir denervación	No correlación	Normal	Variable, puede ser de muy corta latencia
Periférica	Normal	Salvas de duración variable; puede existir denervación	No correlación	Normal	Normal

Tabla 10. Tomada de la revisión de John N Caviness y Meter Brown para *The Lancet Neurology* (236)

1.6.1. Polimiografía-EEG

La primera descripción de estudio polimiográfico con monitorización EEG es de Grinker y colaboradores, en 1938, que mostró dos pacientes con epilepsia mioclónica familiar (237). Esta técnica suele servir de base para estudios posteriores en mayor profundidad puesto que proporciona información sobre la relación entre la mioclonía y la actividad EEG. La polimiografía muestra cuáles son los músculos más involucrados. Las derivaciones EEG de mayor interés son las de las áreas centrales, ya que la mayor parte de las sacudidas musculares se originan en el córtex sensitivo-motor.

1.6.2. Promediación retrógrada

Esta técnica permite la detección de potenciales electroencefalográficos pequeños sincronizados con los eventos electromiográficos como las descargas mioclónicas. Es básicamente una extensión de la poligrafía EEG-EMG, que consiste en la promediación

de la señal EEG anterior a la descarga EMG. En las mioclonías corticales espontáneas o en las mioclonías corticales reflejas, puede mostrar una actividad que pasa completamente desapercibida a la polimiografía. Por otro lado, proporciona información sobre la latencia de aparición entre ambos.

En las mioclonías de origen cortical, se observa habitualmente una punta bifásica positivo-negativa en los electrodos que corresponden somatotópicamente con el músculo que se contrae.

El pico positivo del EEG antecede el comienzo de la descarga EMG en aproximadamente 20 ms. Cuanto más distal sea el músculo, mayor será el intervalo EEG-EMG.

1.6.3. Potenciales evocados somatosensoriales

La técnica de potenciales evocados somatosensoriales que se utiliza en la rutina habitual, proporciona información relevante en el diagnóstico diferencial de las mioclonías. En 1946, Dawson describe una respuesta EEG exagerada a los estímulos eléctricos en nervio periférico en un paciente con epilepsia (238). Éste constituye el comienzo de la utilización de la técnica en las mioclonías.

En la mayor parte de los pacientes con mioclonías reflejas, el potencial evocado que sigue a la estimulación eléctrica del nervio periférico muestra una morfología característica, fundamentalmente marcada por el aumento de su amplitud.

Actualmente se utilizan también potenciales evocados de los segundos posteriores a la descarga muscular con un paradigma de estímulo pareado con el propósito de estudiar los cambios en la excitabilidad cortical que se producen en estos pacientes.

Los estudios experimentales realizan también otras técnicas neurofisiológicas como la estimulación magnética transcraneal, la magnetoencefalografía, los potenciales evocados ligados a sacudidas, las respuestas de larga latencia, etc., que no se utilizan en los estudios rutinarios.

2. OBJETIVOS

El propósito de este trabajo es analizar los resultados de la aplicación de los estudios neurofisiológicos en 100 pacientes sucesivos que presentaron temblores y/o mioclonías con el fin de sistematizar su utilización con fines diagnósticos y de monitorización terapéutica.

Objetivo 1: Estudiar los temblores, recogiendo sus distintas características neurofisiológicas, para diseñar los protocolos que faciliten la elección de las técnicas que permitan su diagnóstico diferencial, orientado a la práctica clínica habitual del Servicio de Neurofisiología Clínica en el Hospital “La Paz” de Madrid.

Objetivo 2: Estudiar las mioclonías, recogiendo las diferentes características neurofisiológicas que proporcionan una clasificación basada en la fisiopatología del trastorno del movimiento, y que permita la realización de los protocolos sobre las técnicas de elección en cada caso.

3. MÉTODOS

Se realizó un estudio de evaluación clínica y neurofisiológica del trastorno del movimiento a un grupo de 100 pacientes sucesivos, que comenzó en noviembre del 2002 y terminó, con el propósito de culminar el análisis, en octubre del 2007.

A continuación se describen las características de los pacientes y el método empleado en el análisis.

3.1. Pacientes. Evolución clínica

Se trata de 56 mujeres y 44 hombres, con un rango de edad ente 17 y 80 años (media 55,7 años).

Los 100 pacientes fueron enviados sucesivamente por distintos servicios clínicos del hospital, predominantemente el de Neurología.

En la mayor parte de los casos se sospechó la presencia de temblor o de mioclonías. En el primer caso no había sido posible determinar el subtipo de temblor o persistía la duda de si se trataba de otro movimiento anormal. En el caso de las mioclonías lo más frecuente era la duda sobre el diagnóstico diferencial con otros movimientos anormales y/o la necesidad de orientación sobre su origen.

En todos los pacientes se realizó el mismo protocolo básico de anamnesis, exploración clínica y estudio acelerométrico y polimiográfico con monitorización videográfica en el caso de sospecha de temblor, que se describe a continuación (apartados 2, 3 y 4).

Sobre ese estudio básico común se implementaron, en ocasiones, exploraciones complementarias con distintos propósitos que se comentan más tarde (apartados 5 y 6). En estos apartados se describe también el método empleado en el estudio de los casos con sospecha de mioclonías.

3.1.1. Preparación

Se solicitó a todos los pacientes que ingirieran alguna comida previamente a la exploración con el fin de eliminar sesgos desencadenados por el ayuno. Se solicitó la ausencia de consumo de café u otras sustancias excitantes. Ver apéndice de documentos ([Documento 1](#), hoja informativa para pacientes).

En todos los casos estudiados se solicitó a los pacientes la retirada de la medicación desde al menos 24 horas antes de la realización de la prueba. En el caso de utilización de benzodiazepinas se retiraron desde al menos 72 horas antes y en el de primidona, se retiró 2 semanas antes.

La hora de comienzo de la prueba fue en todos los casos entre las 13:00 y las 13:30 horas, con excepción de los últimos 8 estudios que se realizaron a las 8:30 h.

Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito a la realización del estudio neurofisiológico, así como a la grabación de las imágenes de vídeo con el propósito de la evaluación del cuadro, así como otros fines investigadores o docentes. El modelo de consentimiento informado se adjunta en el apéndice de documentos, [Documento 2](#).

3.1.2. Historia Clínica Orientada:

1. Datos de la anamnesis

Datos personales.

Comienzo del temblor: Fecha en la que el temblor se percibió inicialmente, distribución que tenía en aquel momento y circunstancias en las que se desencadenaba, así como su persistencia.

Secuencia y extensión: evolución del temblor con el paso del tiempo hasta el momento actual de la exploración, incluyendo las regiones corporales que participan en él y las diferencias en su intensidad. También nuevas circunstancias o posiciones en las que aparece.

Ritmo de progresión: estimación cualitativa, teniendo en cuenta el incremento de la amplitud y la afectación de nuevas zonas corporales o nuevas acciones cinéticas.

Sensibilidad al alcohol: impacto que el consumo de pequeñas cantidades de alcohol, en el contexto de su uso social, tenga sobre las características del temblor.

Historia familiar: presencia de temblor y/u otras enfermedades neurológicas en otros miembros de la familia.

Enfermedades que presenta el paciente: enfermedades más importantes que ha padecido el paciente, con especial atención a las potencialmente tremorogénicas o habitualmente asociadas a temblor.

Medicación habitual: medicación y dosis en la actualidad, así como las que el paciente estaba consumiendo cuando el temblor apareció.

Consumo de sustancias tóxicas y estimulantes: hábito de consumo de estas sustancias y su relación con el trastorno del movimiento.

Afectación de la vida diaria: puntuación en el rango de de 1 a 4 de la afectación de la vida diaria global y específica de las siguientes esferas: Escritura, Comida, Aseo, Bipedestación, Marcha

Recogida de la afectación de otras áreas no nombradas en la relación.

Impacto psicosocial evaluado subjetivamente por el paciente según la siguiente escala:

1. No Afectación
2. Leve preocupación/molestia
3. Incomodidad manifiesta soportable
4. Muy afectado

2. Inspección.

3. Exploración visual:

Exploración de las características del temblor en las distintas posiciones y descripción de su topografía, situaciones desencadenantes y estimación de su frecuencia.

Siguiendo las indicaciones de los criterios de consenso del *Tremor Investigation Group*, se clasificaron los temblores según la posición en la que se desencadenaban (2):

1. Temblor en reposo

2. Temblor de acción

- a. Temblor postural
 - i. Temblor postural independiente de la posición
 - ii. Temblor postural específico de la posición
- b. Temblor cinético
 - i. Temblor cinético inespecífico (o simple)
 - ii. Temblor intencional
- c. Temblor específico de una tarea
- d. Temblor isométrico

El temblor postural específico de la posición, se refiere a aquellos temblores posicionales (que se producen en la activación necesaria para mantener el miembro contra gravedad) que se exacerban en posturas concretas, habitualmente guiadas visualmente.

El temblor cinético inespecífico o simple se desencadena con la realización de movimientos cinéticos no intencionales como la pronación/supinación o la flexión/extensión de la muñeca. Este temblor puede persistir durante el movimiento intencional pero sin aumentar su amplitud en la fase final del movimiento. También puede ser de mayor amplitud en determinadas trayectorias o posturas.

Las maniobras habituales para provocar este temblor incluyen: pasar agua entre dos vasos o beber agua de un vaso relleno tres cuartas partes y llevado 10 veces hasta la boca, usar una cuchara para beber agua, repitiéndolo 10 veces, 10 repeticiones de la maniobra dedo-nariz o realización de al menos tres espirales de Arquímedes sin apoyo comenzando en el centro de la página (28).

Se discute si el término temblor intencional es adecuado o no, puesto que describe más una tarea mental que la propia realización del movimiento que persigue una diana, que es lo que realmente desencadena el temblor. A pesar de eso, el consenso continúa utilizándolo por lo arraigado del término (2).

Envoltura del temblor: se describe el comportamiento del temblor durante el movimiento, según una evaluación visual.

Topografía: anotación de las partes corporales afectadas por el temblor, generalmente alguna de las siguientes:

Cabeza: Barbilla, cara, lengua, paladar

Extremidad superior: hombro, codo, muñecas, dedos

Tronco

Extremidad inferior: cadera, rodilla, tobillo, dedos de los pies.

Amplitud del temblor: estimación clínica de la amplitud del temblor por observación durante la realización del test adjudicándole un valor de una escala ordinal, con los siguientes valores:

0: no temblor visible

+1: apenas se percibe un temblor de baja amplitud o éste es intermitente. Este grado se corresponde con los grados 1 a 3 de la clasificación de Bain y Findley. (239).

+2: el temblor es de amplitud moderada, está habitualmente presente y es claramente oscilatorio. Se corresponde con los grados 4 a 6 de Bain y Findley.

+3: temblor de gran amplitud, violento, que provoca dificultades para realizar tareas.

4. Exploración clínica:

Acinesia/bradicinesia: inmovilidad/lentitud de los movimientos realizados voluntariamente.

Tono: resistencia que encuentra el examinador cuando intenta mover un miembro u otra parte corporal sobre una articulación en relajación completa. El tono reforzado es el aumento de la resistencia al movimiento pasivo sobre una articulación, durante la activación voluntaria de un segmento corporal no continuo. Rigidez es el tono aumentado en todo el rango del movimiento pasivo sobre una articulación. Rueda dentada: aumento de resistencia breve y rítmica durante el movimiento sobre una articulación.

Signo de Froment: Aumento de la resistencia pasiva de un miembro sobre una articulación, que se detecta específicamente cuando se realiza una actividad voluntaria en otro segmento corporal.

Coactivación: Resistencia a los movimientos pasivos sobre una articulación en un miembro tembloroso que cumple las siguientes características: 1.-El temblor es dependiente de la concurrencia de un aumento de tono en el miembro, lo que percibe el explorador como si el paciente “luchara” contra él. 2.-El temblor desaparece con el aumento voluntario del tono. 3.-Adicionalmente, la frecuencia puede cambiar durante esta maniobra.

Anomalías Posturales: posiciones anómalas persistentes adoptadas por alguna región corporal contra la voluntad del paciente o en relajación completa. Típicamente en relación con el temblor distónico.

Distonía: síndrome dominado por la contracción muscular mantenida, que produce frecuentemente bamboleo y movimientos repetitivos y posturas anómalas.

Signos cerebelosos: dismetría, disdiadococinesia, incoordinación motora, alteración del equilibrio, etc.

Signos piramidales: aumento de los reflejos osteotendinosos, Babinski, Hoffmann, etc.

Signos neuropáticos: datos sugestivos de lesión nerviosa periférica, tanto de las fibras sensitivas, como motoras como las dependientes del sistema nervioso autónomo. En los casos en que se sospecharon alteraciones de este tipo se realizó estudio electromiográfico y electroneurográfico para su confirmación.

Signos sistémicos, como tirotoxicosis, etc.

Alteraciones en la marcha

Alteraciones en la bipedestación.

3.2. Estudio polimiográfico básico:

Todos los pacientes fueron estudiados, al menos, mediante video-polimiografía. El sistema está compuesto por un amplificador de 64 canales, que permite la realización de montajes con gran cantidad de músculos al mismo tiempo, conectado a una computadora convencional con un software específico que permite el análisis off-line modificando libremente los parámetros de la grabación. Simultáneamente, y de forma sincronizada, la computadora permite registrar la imagen mediante sistema de circuito cerrado en dos cámaras analógicas fijas motorizadas, tras la digitalización de la señal con el fin de ser almacenada y analizada simultáneamente con el registro polimiográfico.

1. Descripción del equipo:

El equipo consiste en un Sistema MEDELEC Valor T64 para registro EEG-EMG-Acelerométrico multicanal con las siguientes especificaciones técnicas:

PC de Torre: Procesador Intel Pentium IV

El Valor T64 utiliza un PC de torre y el amplificador compacto Valor64, que maneja 64 canales, pensado específicamente para monitorización de larga duración.

El enchufe hembra del cable del suministro de la red encaja con el conector macho del transformador de aislamiento ISO800. Después se utilizan cables distintos con conectores machos y hembras para conectar el PC, monitor, etc., para conectar al suministro aislado del ISO800.

Cumple las características de seguridad EN60601-1, EN60601-1-1, EN60601-2-26, ($\pm 5\%$) UL2601-1, EN60601-1-2, CAN/CSA C22.2 N°601.1-M90

Las frecuencias de filtros antisolape son 33, 67, 134, 268 y 535 Hz ($\pm 5\%$)

Impedancia de entrada diferencial $>20\text{ M}\Omega$

Impedancia de entrada en modo común $>100\text{ M}\Omega$

Relación de rechazo de modo común $>110\text{ dB}$ 0,16% a 70 Hz con la tierra del paciente activo conectada.

Ruido de equivalente a la entrada del canal $<1,5\text{ }\mu\text{V pk-pk}$ @ 0,16 Hz a 70 Hz

Ganancia del hardware del canal 500 ($\pm 4\%$)

Ganancia CC del hardware del policanal 19,5 ($\pm 4\%$)

Diferencial máximo entrada CA antes del recorte: 10 mV pkpk

Voltaje de entrada CC operacional máximo (compensación de electrodos) $\pm 250mV$

Ancho de banda del filtro del canal EEG 0,16-500 Hz (-6 dB) ($\pm 10\%$)

Ancho de banda del filtro policanal 0,16-500 Hz(-6dB) o CC-500 Hz ($\pm 10\%$)

Voltaje de entrada modo común máximo 2 V pk-pk

Corriente de polarización de entrada <5 nA

Diafonía de canal >40 dB 20,16 a 70 Hz

Características digitales

Frecuencia de muestreo hasta 2048 Hz

Resolución del muestreo de 22 bits

Cuantificación del muestreo: configuración CS: $0,153 \mu V/bit$

Procesamiento digital

Muestreo digital abajo 128, 256, 512 y 1024 Hz respectivamente

Procesador de señal digital. Todo el escalamiento de sensibilidad de visualización y filtrado se realiza en el software

Sensibilidad 1-2000 $\mu V/cm$ ($\pm 4\%$), en 13 pasos

Filtro bajo 0,16-5 Hz ($\pm 10\%$) en 7 pasos

Filtro alto 15 Hz-120Hz ($\pm 5\%$)

Filtro de red 50 Hz

Tarjeta de video: Videum 1000.

La posición de los electrodos no se modificó durante la exploración.

Las impedancias se situaron por debajo de $10 M\Omega$ y se mantuvieron estables durante todo el registro.

Las señales EMG se filtraron desde 20 Hz hasta 10 kHz.

2. Músculos utilizados:

El registro electromiográfico se obtuvo mediante electrodos de superficie situados a unos 2-4 cm de distancia entre sí, colocando el cátodo sobre el vientre muscular, que se localizó mediante inspección clínica durante la contracción voluntaria.

En todos los estudios se exploraron flexores y extensores del carpo, concretamente: palmar mayor y extensor cubital del carpo. El resto de los músculos monitorizados de seleccionaron según la exploración clínica realizada antes de la polimiografía que evaluó el comportamiento del temblor.

Bíceps, tríceps, deltoides, esternocleidomastoideo, orbicular de los labios, tibial anterior, sóleo, cuádriceps, paravertebrales, fueron algunos de los músculos más utilizados.

3. Acelerómetro:

Los registros se realizaron con monitorización del movimiento mediante acelerómetros piezorresistentes unidireccionales en el plano de flexión-extensión de la muñeca, colocados sobre el dorso de de la mano, entre el segundo y el tercer metacarpiano (Figura 12).

En los casos de monitorización de la oscilación en miembros inferiores, se colocaron en el dorso de la articulación del tobillo, registrando la flexo-extensión de esta articulación. En el temblor cefálico, se colocaron sobre la barbilla con el eje perpendicular al movimiento.

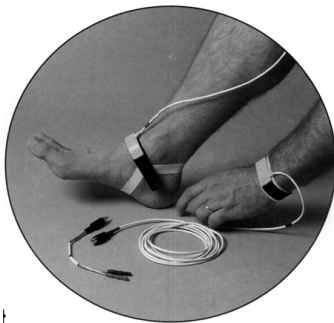


Figura 12. Imagen de los acelerómetros unidireccionales utilizados

4. Electrodo EMG de superficie

En los primeros registros de la serie y también en los casos en los que las monitorizaciones se prolongaron más de 30 minutos, se utilizaron los clásicos electrodos “de cucharilla” sobre los que se aplicó un gel conductor en pequeñas cantidades. El resto de los registros se realizaron mediante electrodos desechables autoadhesivos 700 01-K Neuroline de la marca AMBU®.

Ambos modelos de electrodos fueron colocados tras realizar una leve abrasión en la epidermis en los puntos donde iban a ser colocados.

5. Maniobras básicas:

Cada maniobra se registró durante 1 minuto, excepto en las que se pudiera producir agotamiento muscular, como en la extensión de ambos brazos hacia delante contra gravedad, u otras situaciones dependiendo de las condiciones generales del paciente. La maniobra se repitió en las mismas condiciones, al menos, en dos ocasiones.

Entre cada maniobra se realizó un descanso de entre 2 y 3 minutos, con el fin de evitar el sesgo que el agotamiento muscular pudiera producir en el estudio.

Reposo:

El paciente se exploró en sedestación con ambos miembros superiores apoyados sobre los brazos de una silla pesada. Se colocaron ambos pies descalzos apoyando la planta completamente sobre el suelo. Se solicitó al paciente, insistiendo en varias ocasiones y comprobando en los canales EMG, que relajara completamente las cuatro extremidades y mantuviera los miembros sin prestar resistencia a la gravedad.

En los casos que presentaron dificultad para la relajación o en los que se deseó explorar especialmente el reposo en miembros inferiores se añadió al registro la exploración del reposo con el paciente en decúbito supino en una cama, que es la posición ideal para la exploración del temblor en reposo (2).

Es importante excluir toda posibilidad de temblor postural, que puede seguir presente con el miembro apoyado, especialmente en el TE, el TD y el TP. En caso de dudas sobre la separación del temblor en reposo se realizaron movimientos intencionales que, habitualmente disminuyen su amplitud en los casos de temblor en reposo. En los casos con temblor de acción severos que persisten en reposo, la amplitud es mayor o igual durante el movimiento.

Maniobra posicional:

Se solicitó al paciente que extendiera las manos completamente, con los dedos juntos, pero sin realizar una contracción isométrica de aproximación y/o extensión y con el resto de los brazos completamente apoyados sobre los brazos de la silla. La posición se mantuvo, por tanto, con ambas manos en línea con el eje principal de los antebrazos.

Se exploró también en todos los casos la maniobra posicional de los brazos extendidos completamente frente al pecho, colocando los brazos próximos entre sí, pero separados unos pocos centímetros.

Se exploró la maniobra de acercar un vaso a la boca como si fuera a beber. Esta maniobra coincide en muchas ocasiones con la de temblor máximo (en los casos de TE).

Acción cinética no intencional:

Se exploró el movimiento no intencional de las muñecas en flexo-extensión a distintas frecuencias, así como el de flexo-extensión de los codos, de forma alterante entre lados.

En los casos de temblor cinético de los miembros inferiores se explora la acción cinética no intencional con la flexo-extensión de la rodilla estando el paciente sentado al borde de la cama.

Acción intencional:

La maniobra intencional se exploró, solicitando al paciente que alcanzase un objeto que el explorador sostiene frente a él a nivel de su cabeza.

Nota: Las maniobras dedo-nariz y talón-rodilla son también de interés en la exploración del temblor intencional, aunque son consideradas más específicas del temblor de acción cinética inespecífica.

Temblor máximo:

En todos los casos se solicitó al paciente que realizase la maniobra o posición que desencadenara en mayor medida el temblor.

Distracción cognitiva durante el reposo y/o la maniobra posicional:

Se solicitó al paciente que realizara alguna operación mental, ajustada a sus capacidades, al tiempo que permanecía en reposo o mantenía alguna de las maniobras posicionales referidas arriba. Generalmente la operación mental consistió en contar hacia atrás desde 100 de tres en tres.

En los casos con sospecha de temblor psicógeno se implementaron maniobras especiales de distracción o sugestión. Hay que tener en cuenta, que la distracción, el movimiento de otro miembro o la marcha son exploraciones que habitualmente aumentan la amplitud del temblor en reposo (2).

Movimiento inhibitorio contralateral:

Se solicitó la realización de un movimiento rítmico con el miembro contralateral a frecuencia diversa, que no fuera un múltiplo o submúltiplo del que presentara el temblor.

Sobrepeso del miembro tremórico:

El peso se aplicó mediante saquitos de tela rellenos con pequeñas bolas de plomo, confeccionados específicamente con este propósito y sujetos al carpo mediante 2 cintas largas de velero (Figura 13). Los pesos aplicados fueron de 500 y 1000 g, según los casos, en la mayor parte de los casos ambos.

Los sobrepesos se colocaron en el dorso de las manos a nivel de la 3ª articulación metacarpofalángica, en el caso de los temblores en miembros superiores y, en el dorso del pie a nivel del astrágalo en el caso de temblor en los miembros inferiores.



Figura 13. Sacos de tela rellenos de bolas de plomo de 500 y 1000 g confeccionados para la aplicación del sobrepeso.

Bipedestación:

En todos los casos con temblor en los miembros inferiores se exploró la posición en bipedestación, cuidando de que el paciente permaneciera erguido, ambos miembros

inferiores en una separación que resultara natural para su bipedestación y ambos miembros superiores en reposo descansando a ambos lados del cuerpo.

La exploración de la bipedestación se realizó dentro de la maniobra de levantarse, permanecer de pie y sentarse en una silla, registrando al menos 5 minutos de la bipedestación, cuando fue posible, para alcanzar la estabilidad en la maniobra.

Decúbito supino:

En los casos de temblor en los miembros inferiores, temblor cefálico y en los que existen dudas sobre si se dan las condiciones de relajación suficientes para descartar la presencia de temblor en reposo, se exploró también el comportamiento del temblor en decúbito supino, tumbado sobre una cama.

6. Variables estudiadas

Se evaluaron las siguientes variables, clínicas y neurofisiológicas

Variables clínicas y datos de la anamnesis:

- Edad: en el momento de la exploración
- Sexo
- Medicación habitual
- Pruebas complementarias realizadas y sus resultados
- Respuesta al tratamiento del temblor, cuando se halla comenzado
- Historia familiar de temblor: si/no
- Sensibilidad al alcohol: evaluada según la percepción del paciente de mejoría del trastorno del movimiento tras la ingesta de cantidades pequeñas (uso social) de bebidas con contenido de alcohol: si/no/no sabe.
- Consumo de drogas o sustancias estimulantes
- Antecedentes médicos
- Tiempo de evolución del cuadro/edad de aparición de los primeros síntomas
- Topografía en ese momento en el que el temblor comenzó.
- Topografía del temblor en la actualidad
- Forma de comienzo: súbito/progresivo
- Progresión: Hacia la Mejoría, No, muy leve, leve, moderada, rápida

- Datos relevantes de la exploración clínica
- Afectación de la vida diaria: 1 (no afectada), 2 (leve), 3 (moderado), 4 (severa)
- Escritura 1-4
- Comida 1-4
- Aseo 1-4
- Bipedestación 1-4;
- Marcha 1-4
- Afectación Psicosocial: 1 (no afectación), 2 (leve preocupación/molestia), 3 (incomodidad manifiesta soportable), 4 (muy afectado)
- Amplitud 0-3
- Frecuencia: Baja (<4 Hz), Media (4-7 Hz), alta >7 Hz
- Activación: Reposo, Postural independiente, Postural específico, Cinético inespecífico, Cinético intencional, cinético isométrico, cinético de tarea, ortostático
- Topografía: Barbilla, cara, lengua, paladar, cefálico, hombro, codo, muñeca, dedos, cadera, rodilla, tobillo, tronco, ortostático
- Lateralidad (Bilat I>D, Bilat I<D, I, D, Bilat I=D, MSD-MII)

Se recogieron las siguientes variables neurofisiológicas

- Topografía
- Simetría
- Frecuencia del temblor en reposo
- Frecuencia del temblor en posicional
- Frecuencia del temblor cinético

La frecuencia del temblor en las distintas posiciones se extrae del análisis de, al menos, 10 segmentos cortos de 3 segundos de fragmentos de registro en los que la frecuencia es estable y en los que las condiciones mecánicas de la maniobra se han estabilizado. Los segmentos se obtienen de, al menos, dos de las repeticiones del movimiento.

- Presencia de temblor en reposo: si/no
- Presencia y tipo de posicional: no/independiente/específico

- Presencia y tipo de cinético: inespecífico, intencional, isométrico, específico de tarea
- Temblor en bipedestación: Si/No
- Mayor amplitud: posición o maniobra en la que el temblor es de mayor amplitud
- Amplitud de la oscilación del acelerómetro en las distintas maniobras y posiciones. Para el estudio estadístico se tomará la media de 3 amplitudes tomadas de segmentos de registro diversos, de al menos dos maniobras distintas, durante la posición que desencadena el temblor de mayor amplitud.
- Impacto de la distracción: no valorado/desaparece/disminuye/no/aumento/aumento ++
- Variación de la frecuencia con la aplicación de sobrepeso: Disminución >1 Hz/no realizado/no)
- Patrón de alternancia: síncrono/alterante/síncrono-alternante
- Coactivación: no/si/no realizado
- Latencia de aparición del temblor tras el comienzo de la maniobra posicional: <1 s/>1 s
- Duración de las salvas EMG en los casos de sospecha de temblor cerebeloso o rúbrico
- Variación cualitativa con la maniobra inhibitoria contralateral y con la distracción cognitiva.

Diagnóstico definitivo:

Tiene en cuenta, además de las características neurofisiológicas, los datos de la anamnesis y de la exploración recogidos durante la entrevista previa. El temblor es etiquetado en función de estos resultados y tomando como referencia la clasificación sindrómica de la MDS.

Esta clasificación es meramente clínica y combina definiciones etiológicas como las de los temblores parkinsoniano y distónico, con síndromes tremóricos que están definidos fenomenológicamente como el temblor cerebeloso o el temblor de Holmes, que pueden proceder de etiologías diversas.

Las claves de esta clasificación clínica son 1) la frecuencia del temblor; 2) las condiciones en las que éste se activa; 3) la información adicional procedente de la historia personal y familiar (como temblor hereditario, factores que influyen en el temblor) y hallazgos adicionales de la exploración neurológica (acinesia, rigidez, neuropatía periférica).

3.3. Estudios neurofisiológicos específicos

Registro con electrodo de aguja en mioclonías y en musculatura interósea en el temblor de los dedos:

La monitorización electromiográfica de los músculos involucrados en el temblor de los dedos se realizó con electrodo concéntrico de aguja, con un área de registro de 0,3 mm². El electrodo de aguja registra los potenciales de unidad motora (sumatorio de la despolarización de las fibras musculares dependientes de esa motoneurona) de la unidades motoras que se encuentren dentro de ése área.

Marcha.

En dos ocasiones se exploró neurofisiológicamente la marcha. En una de ellas se utilizó el dispositivo convencional. En el otro caso se utilizó el grabador portátil MEDILOG 9000-II para monitorización ambulatoria multiparámetro en soporte magnético. El registro fue revisado mediante la unidad de lectura MEDILOG 9200, que permite la modificación de las ganancias off-line.

Coactivación.

En los casos de sospecha de temblor psicógeno o para el diagnóstico diferencial que incluya este diagnóstico, se realizó la exploración de activación de la musculatura afectada realizada contra la resistencia del examinador. Se considera la coactivación positiva cuando se objetiva una potenciación del temblor progresiva durante la maniobra.

Sugestión.

En los casos de sospecha de temblor psicógeno o para el diagnóstico diferencial que incluya este diagnóstico, se realizaron diversas maniobras de sugestión con el propósito de modificar las características del temblor o hacer desaparecer su presencia.

Escritura:

Todos los casos en los que el temblor afectara la escritura y, especialmente, en los que el trastorno del movimiento se expresaba exclusivamente durante la misma, se realizó un estudio polimiográfico y acelerométrico de la escritura mediante la realización de diversas espirales de Arquímedes, secuencias de texto con diferentes contenidos y trazados regulares fijos, habitualmente líneas horizontales continuas.

Temblor cefálico:

El estudio del temblor cefálico se realizó en 3 posiciones. Esta exploración se combina también con la distracción cognitiva ya descrita en el anterior apartado.

- 1.- Con la cabeza completamente apoyada sobre una almohada, en decúbito supino.
- 2.- En la posición de sentado, mirando recto hacia delante.
- 3.- Durante la rotación voluntaria cervical hacia uno y otro lado.

Estimulación magnética transcraneal:

En la mayor parte de los casos con sospecha de temblor extrapiramidal u ortostático (se implementó pasado un tiempo del comienzo del estudio), se realizó estimulación magnética transcraneal con registro en los miembros superiores e inferiores. Se evaluaron los tiempos de conducción motora central y la el periodo silente postactivación.

Otras posiciones:

El temblor se exploró en todas las ocasiones en la posición de máxima amplitud según refiriera el paciente en la anamnesis. En el caso del temblor esencial se exploraron en todas las ocasiones la posición de enfrentar los dedos índices de ambos miembros superiores a la altura del pecho.

3.4. Estudio de las mioclonías

Correlación EEG:

Las descargas mioclónicas fueron registradas en los músculos más afectados, tras seleccionarse en una exploración visual, mediante un par de electrodos separados unos 3 cm entre sí. En los casos de músculos pequeños, se colocó uno sobre el vientre muscular y el otro sobre la inserción del tendón. La banda de paso fue de 50-1000 Hz. El filtro de

baja frecuencia alto tenía por propósito eliminar el artefacto de movimiento. Se registraron simultáneamente hasta 20 músculos, en los casos de mioclonías de distribución difusa, habitualmente unos 10. El registro EEG, según el sistema internacional 10-20, cubrió, al menos, las derivaciones frontales y paracentrales, con especial atención a las parasagitales C3 y C4 y la de línea media Cz en el caso de las mioclonías en miembros inferiores.

Promediación retrógrada:

En los pacientes con sospecha de mioclonías se realizó una promediación del registro EEG en áreas paracentrales. Se utilizaron los electrodos C3, C4 y Cz del Sistema Internacional 10-20. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de los 5 kOhm. La banda de paso fue de entre 0,5 y 1000 Hz. La ventana de análisis se situó en 50 ms antes y 200 ms después de la aparición de la salva muscular y se realizaron al menos 100 repeticiones.

Potenciales evocados somatosensoriales:

Se aplicaron impulsos cuadrados de 0,2 ms de duración a una frecuencia de 0,3 Hz en los territorios de los nervios correspondientes a las zonas en las que estaban presentes las mioclonías. La intensidad del estímulo se ajustó al 10-15% por encima del umbral motor. Los electrodos de registro fueron los mismos que en la realización de la promediación retrógrada.

3.5. Revisión de la evolución y diagnóstico sindrómico definitivo

Durante los meses de abril, mayo y junio del 2007 se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes.

4 no habían sido revisados aún.

6 de ellos no habían realizado seguimiento alguno.

2 habían sido derivados a otros centros para intervención quirúrgica del temblor, donde se les seguía en la actualidad y no constaba la evolución.

2 continúan sin un diagnóstico definitivo.

Los otros 86 pacientes habían sido seguidos durante tiempos variables realizándose un diagnóstico definitivo, en función de las pruebas neurofisiológicas, pruebas de imagen, respuesta al tratamiento, etc., que fue coincidente con el neurofisiológico en 83 de los pacientes.

Los 3 pacientes con diagnóstico definitivo diverso fueron un temblor etiquetado como psicógeno que el estudio neurofisiológico había diagnosticado como probable esencial, otro etiquetado como secundario a fármacos, también diagnosticado de esencial y por último un tercero etiquetado de esencial que resultó clasificado sindrómicamente como hemiparkinsonismo.

En orden a la evaluación de los resultados obtenidos, se ha clasificado a los temblores y las mioclonías en función del diagnóstico definitivo, según la revisión de la evolución, cuando existe, o el neurofisiológico en los casos en los que no continuó el seguimiento.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados generales de la serie.

Cada uno de los 100 pacientes sucesivos de la serie enviados a nuestro servicio para estudio fue etiquetado con un diagnóstico sindrómico tras el estudio clínico y neurofisiológico. En algunas ocasiones fue posible encontrar dos movimientos anormales, habitualmente temblor fisiológico exacerbado asociado a otros temblores o mioclonías.

Con el propósito de analizar cada modalidad de temblor se han contabilizado los temblores secundarios a fármacos y ortostático sintomáticos (secundarios) de nuevo como categorías independientes, de manera que el número total de temblores analizados está sesgado por esa duplicación.

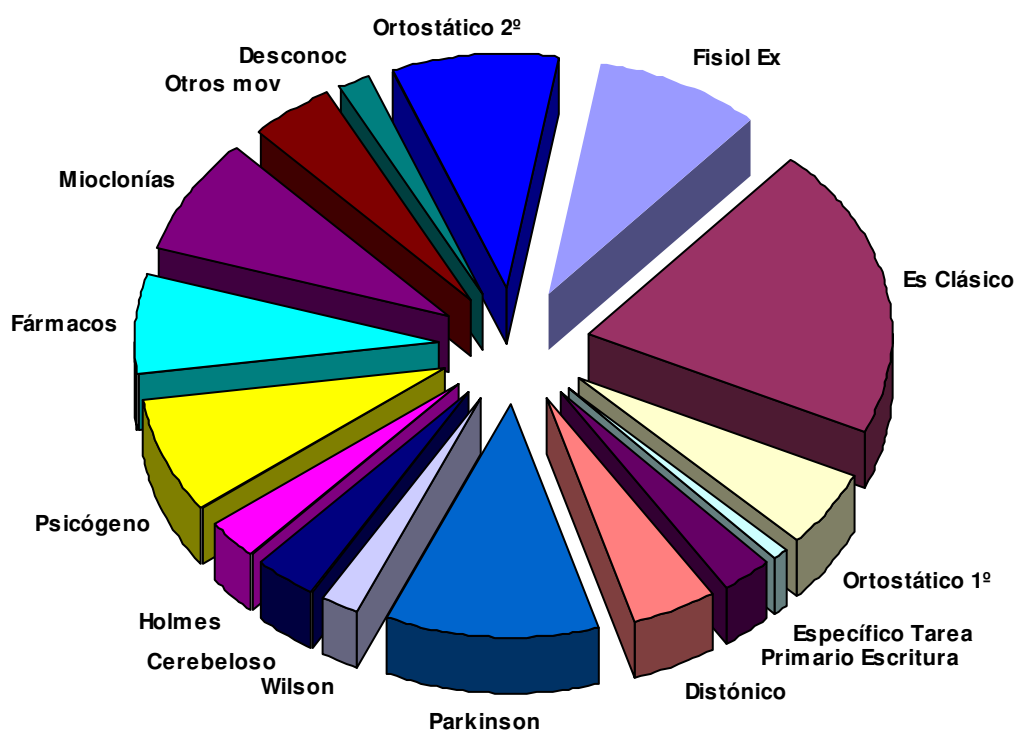


Figura 14. Distribución de frecuencia de los temblores y las mioclonías de la serie

Temblores:

Fisiológico exacerbado: 10

Esencial

Clásico: 23

Ortostático primario: 6

Específico de tarea: 1

Primario de la Escritura: 3

Distónico: 5

Parkinsoniano: 13

Tipo I: 11

Tipo II: 1

En reposo monosintomático: 1

Wilson: 2

Cerebeloso: 4

De Holmes: 3

Psicógeno: 9

Inducido por fármacos

Fis Ex: 2

Ortostático: 2

Parkinsoniano: 4

Ortostático secundario

Ortostático secundario cerebeloso: 1

Ortostático secundario parkinsoniano: 4

Ortostático secundario psicógeno: 2

Ortostático secundario otros: 3

Oscilación no temblor: 1

Desconocido: 1

Mioclonías

Corticales: 3 (Lance Adams, EMJ y encefalopatía por embriopatía rubeólica)

Espinales: 5

Psicógenas 1

MPP: 1

Distonía: 1; Distonía + Blefaroespamo: 1;

Blefaroespamo + tartamudeo: 1; Espasmo hemifacial: 1

A continuación se presentan las características descriptivas de las patologías, según las variables referidas arriba. La tabla 1 se refiere a los datos de la anamnesis y la exploración del temblor. La tabla 2 recoge las variables neurofisiológicas desde la perspectiva de los criterios utilizados para la diferenciación de los temblores. La tabla 3 muestra los datos de la afectación de la vida diaria, repercusión psicosocial según la impresión subjetiva del paciente y amplitud según exploración clínica. La tabla 4 representa el rango de frecuencias y media simple de cada temblor.

Se evalúa por otro lado, la sensibilidad y especificidad de cada uno de los diagnósticos de temblor en virtud de una combinación de criterios clínicos y neurofisiológicos seleccionados en cada caso en el apartado “b. Resultados por patología”.

Tabla 11: características clínicas de los temblores

	N	Edad M (años ± DS)	Evolución (meses)	Varones: Mujeres	AF	Respuesta Alcohol	Posición	Cefálico	Progresión (Amp+Extens)	Simetría	Comienzo	Extensión
Fisiológico exacerbado	10	41,8± 13,1	43±14	9:1	20%	50% NS 20%	100% PI	0%	Lenta 100%	100%	Manos 100%	Manos 100%
Esencial												
Clásico	23	46,4± 17,3	120± 28	10:13	34%	21% NS 47%	0,8% R 100% PI 0,5% CI	21%	Lenta 56% Mod 44%	13% 86% Dominante	Mano 86% Cabeza 0,5% MSD 0,8%	Manos 13% MMSS: 86% Cefálico 21%
Ortostático primario	6	84,5± 7,5	144± 97	2:4	0%	16% NS 0%	100% O	0%	Lenta 50% Mod 50%	100%	TO 100%	TO
Específico de tarea	1	60	8	1:0	0%	0%	100% TE	0%	Lenta 100%	100% Unilat	MSD 100%	0%
Primario de la escritura	3	49,8± 11,3	60 ± 52	1:2		33% NS 0%	100% TE	0%	Lenta 66% Mod 33%	100% Unilat	MSD 100%	No
Distónico	5	47,8±14,5	80±42	1:4	0%	20% NS 0%	100% PI 20% CIs	80%	Lenta 20% Mod 80%	0%	MSD o I 80% Cabeza 20%	Cabeza 60% MSD o I 20%
Parkinsoniano	13	68,4±13,4	62 ± 31	5:8	15%	38% NS 16%	84% R 100% PI 18% CI 36% O	0%	Lenta 62% Mod 38%	15% 15% Unilat	Mano: 61% MMSS: 15% MMII: 23%	MMII 61% MMSS 23%
En reposo monosintomático	1	59	24	0:1		0%	100% R	0%	Lenta 100%	0%	MII	
WILSON	2	36,0±8,4	11±1	1:1	0%	100% NS	100% PI	0%	Lenta 100%	100%	Manos	MMSS
TO 2°												
TO2 cerebeloso	2	66,5±2,1	36±33	1:1	0%	0%	100% O 50% PI 50% CI	0%	Lenta 50% Media 50%	50%	MSD 50% TO 50%	No 50% TO 50%
TO2 park	4	48,6±18,2	83±24	2:2	25%	0%	100% O	0%	Moderada 100%	50%	TO 100%	No 100%
TO psicógeno	2	56±12,2	36±20	0:2	0%	0%	100% O	0%	Súbito 50%	100%	TO 100%	No 100%

									Rápida 50%			
TO otros	3	66,5±23,2	65±48	2:1	0%	0%	100% O	0%	Lenta 33% Mod 66%	100%	TO 100%	No 100%
Cerebeloso	4	54,5±15,9	61±58	2:2		25% NS 33%	75% CI 75% PI 50% O	0%	Lenta 25% Mod 50% Media 25%	25%	TO 25% MSD 50% Manos 25%	TO 25% MID 25% MMII 25% Voz 25%
Rúbrico	3	47,3±20,5	88±34	2:1	0%	0%	33% R 100% PI 100% CI	66%	Lenta 66% Severa 33% Latencia 66%	0% Unilat 66%	Cefálico 66% MSD+MID 33%	MSD:33% MSI:33% 33% No
Inducido fármacos P	4	55,0±4,8	50±46	1:3	25%	25% NS 25%	75% R 75% PI 25% O 50% CI	0%	Lenta 75% Mod 25% Mejor-ret 100%	50% Unilat 25%	Barbilla 25% MSI+MII:25% Dedos: 25%	MMII 25% MMSS 25%
FE	2	69,5±12,0	13±14	2:0	0%	50% NS 0%	100% PI	0%	Lenta 100% Mejor-Ret 50%	0% Unilat 50%	Dedos: 50% MSD: 50%	MMSS 25%
O	2	49±8,4	30±8	1:1	0%	0%	100% O	0%	Lenta 100% Mejor-Ret 50%	100%	TO: 100%	100% No
Psicógeno	9	41,5±10,5	46 ± 55	3:6	0%	44% NS 0%	22% R 66% PI 33% CI 11 % CIs 22% O	22%	Súbito 66% No: 11% Lenta 22% Mod 55% Media: 11%	22% Unilat: 22%	Cabeza 11% Manos 44% MMSS: 22% MII: 11% MID+MSD:11% TO: 11%	66% no MMSS: 11% MMII: 11% Cabeza: 22% TO:22%
Otros	5											
No temblores	2											

AF: Antecedentes Familiares

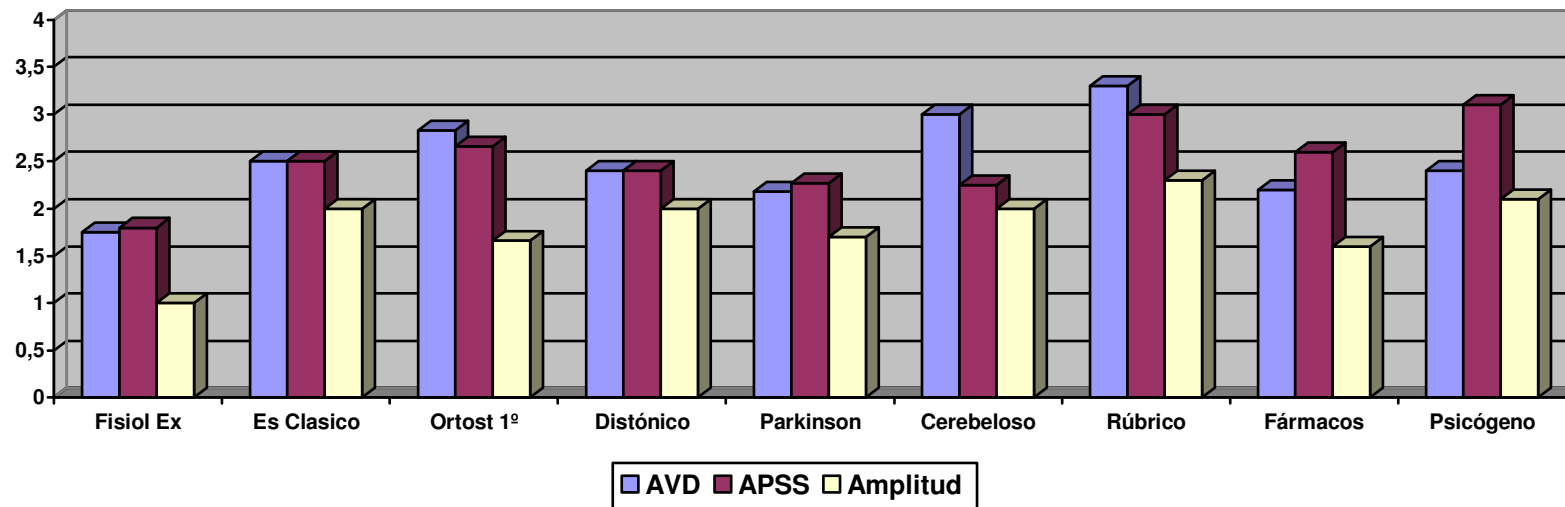
NS: No sabe

PI: Posicional independiente de la posición; R: Reposo; CI: Cinético intencional; O: Ortostático; TE: Específico de tarea; CIs: Cinético isométrico; FE: Temblor fisiológico exacerbado

Tabla 12: Características neurofisiológicas de los temblores desde la perspectiva de los criterios utilizados para el diagnóstico diferencial

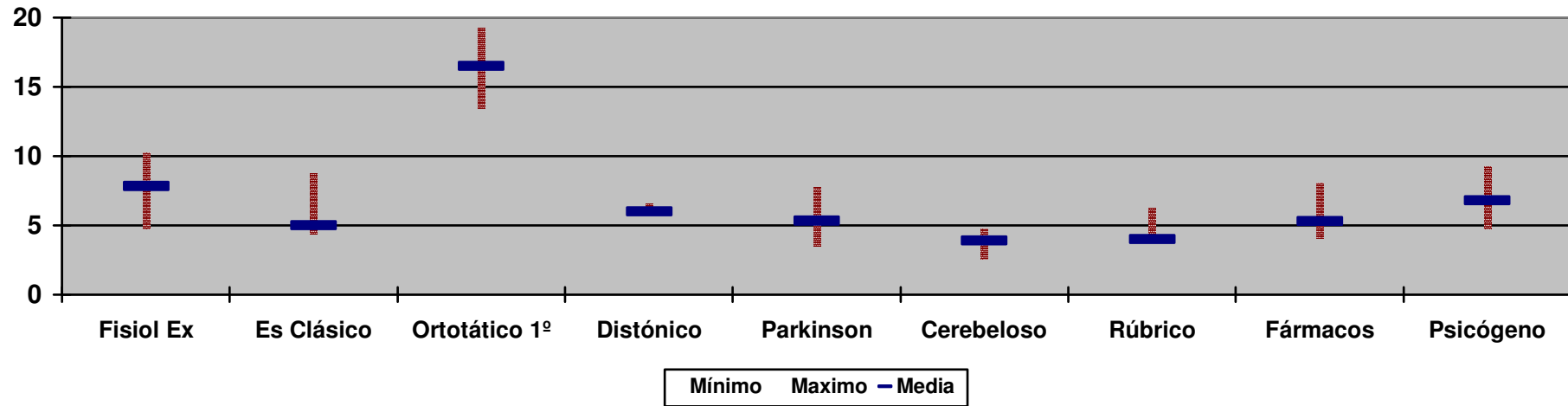
	Salvas rítmicas MMSS pos inesp	Dism>1 Hz Peso	FREC>7 Hz	FREC<4 Hz	Latencia >1s	Aumento amp. Distracc cognitiva	Desapar Distracc cognitiva o sugest	FREC >11 Hz	Temblo intencion	Temblo reposo	Salvas > 100 ms	Aumento tono basal	Coactiv
Fisiológico exacerbado	80%	100%	90%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Esencial Clásico	100%	0%	26%	0%	0%	13%	0%	0%	0,5%	0,8%	0%	0%	0%
Ortostático primario	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Task-specific	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%
Primario de la escritura	33%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	33%	0%
Distónico	100%	20%	0%	0%	20%	20%	0%	0%	0%	0%	20%	60%	0%
Parkinsoniano	92%	15%	15%	15%	61%	84%	0%	0%	16%	84%	0%	0%	0%
Reposo Monosintomat.	100%	0%	0%	100%	100%	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Wilson	100%	50%	100%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TO 2°	0%	0%	0%	20%	40%	0%	0%	0%	0%	0%	30%	0%	0%
Cerebeloso	75%	0%	0%	50%	100%	25%	0%	0%	75%	0%	0%	0%	0%
Rúbrico	100%	0%	0%	0%	66%	0%	0%	0%	100%	66%	100%	33%	0%
Inducido fármacos P FE O	80%	0%	0%	0%	100%	50%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
	50%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	50%	0%	0%
Psicógeno	22%	22%	66%	0%	Variable	22%	55%	0%	33%	22%	22%	9%	33%

Tabla 13: Escalas de Afectación de la Vida Diaria (AVD); Afectación Psicosocial (APSS) y Amplitud del temblor



	AVD 1-4	Escritura	Comida	Aseo	Bipedestación	Marcha	APSS 1-4	Amplitud 0-3
Fisiológico exacerbado	1,7	1,5	1,6	1,2	1,0	1,0	1,8	1
Esencial Clásico	2,5	2,7	2,4	1,7	1,0	1,0	2,5	2
Ortostático primario	2,8	1,8	1,6	1,6	2,8	1,8	2,6	1,6
Task-specific	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2	1,5
Primario de la escritura	2,6	3,0	1,6	1,0	1,0	1,0	2,6	1,6
Distónico	2,4	2,5	2,4	1,5	1,0	1,0	2,4	2
Parkinsoniano (I y II)	2,1	2	1,7	1,7	1,7	1,7	2,2	1,7
En reposo Monosintomático	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	1,0	2	2
TO 2º	2,3	1,4	1,3	2,2	2,7	2,6	2,4	2,1
Cerebeloso	3,0	2,2	1,5	1,5	2,5	2,5	2,2	2,0
Rúbrico	3,3	3,6	3,0	2,6	2,3	2,3	3,0	2,3
Inducido fármacos	2,2	1,6	1,8	1,3	1,8	1,6	2,6	1,6
Psicógeno	2,4	2	1,6	1,4	1,3	1,3	3,1	2,1

Tabla 14: Rango y media de las frecuencias de los temblores



	Frecuencia media	FREC reposo	Rango FREC	Sincrono/Alternante
Fisiológico exacerbado	7,85	-	5-10	0%/0%
Esencial Clásico	5,0	-	4,6-8,5	100%/13%
Ortostático primario	16,5	-	13,7-19	100%/0%
Task-specific	6	-	6	0%/0%
Primario de la escritura	5,5	-	4,5-6,5	66%/33%
Distónico	5,5	-	4,4-6	80%/40%
Parkinsoniano (I y II)	5,3	5,0	3,7-7,5	27%84%
En reposo Monosintomático	5,2	5,2	5,2	0%/100%
TO 2º	5	-	3,6-6,8	0%/100%
Cerebeloso	3,9	-	2,8-4,5	33%/100%
Rúbrico	4	4	4-6	0%/100%
Inducido fármacos	5,3	4,3	4,3-7,8	14%/66%
Psicógeno	6,8	5,8	5-9	Variable

4.2. Resultados según la tipología del temblor

1. Temblor Fisiológico Exacerbado

El diagnóstico de temblor fisiológico exacerbado se ha determinado en 10 de los 100 pacientes estudiados. Existe un predominio claro del sexo masculino y una edad media de presentación baja, especialmente si excluimos los dos que se produjeron en relación con el consumo de medicamentos. Precisamente ambos, en los dos pacientes de mayor edad, de 61 y 78 años, respectivamente.

Dos de los diez casos asocian el temblor fisiológico exacerbado con otro temblor que se evalúa en otras secciones, en un caso con el temblor esencial y en el otro con el psicógeno.

Respecto a la comorbilidad de este temblor, se asocia en un caso con depresión.

Si excluimos tanto a los que combinan otros temblores como a los secundarios a fármacos, se obtiene una serie de 6 pacientes. En éstos la edad media es de 25,2 y todos son varones a excepción de la paciente PMG 65. El tiempo de evolución es muy bajo, de 43,5 meses de media, lo que da idea de la prontitud con la que se solicita ayuda médica, posiblemente en relación con la edad de los pacientes.

Sólo uno de los pacientes mejora con el alcohol la amplitud del temblor. No se observa temblor cefálico y en todos los casos la instauración es progresiva y se circunscribe a las manos, de tendencia simétrica. La frecuencia es alta, en el 90% de los casos superior a 7 Hz y característicamente disminuye, con el sobrepeso del miembro con 1 Kg en los segmentos distales, más de 1 Hz. Las salvas musculares se observan típicamente en la musculatura flexora, y no se dan en ningún caso patrones alternantes.

La repercusión funcional es mínima, máxima durante la escritura o actividades finas de las manos, situándose la media por debajo de 2, incluso en la esfera más afectada.

Es, sin embargo, mayor la repercusión psicosocial, a pesar de que la amplitud en todos los casos pequeña.

Todos los temblores son posturales inespecíficos. No se observa en ningún caso temblor en reposo o cinético. Todos los casos son bilaterales y simétricos excepto un caso con mayor amplitud en el derecho.

Las frecuencias van de 5 a 10,2 Hz pero, excluyendo a los asociados y secundarios a fármacos, la frecuencia es más uniforme, con una media de 7,8 Hz. En un caso, se objetiva un componente central leve a 11-13 Hz. En otro caso no se registran salvas musculares. No se ha valorado el Froment en estos pacientes.

La amplitud de este temblor suele ser pequeña. En nuestra serie todos los pacientes fueron clasificados clínicamente como de amplitud mínima, con desviaciones del acelerómetro de entre 200 y 3000 μV^2 .

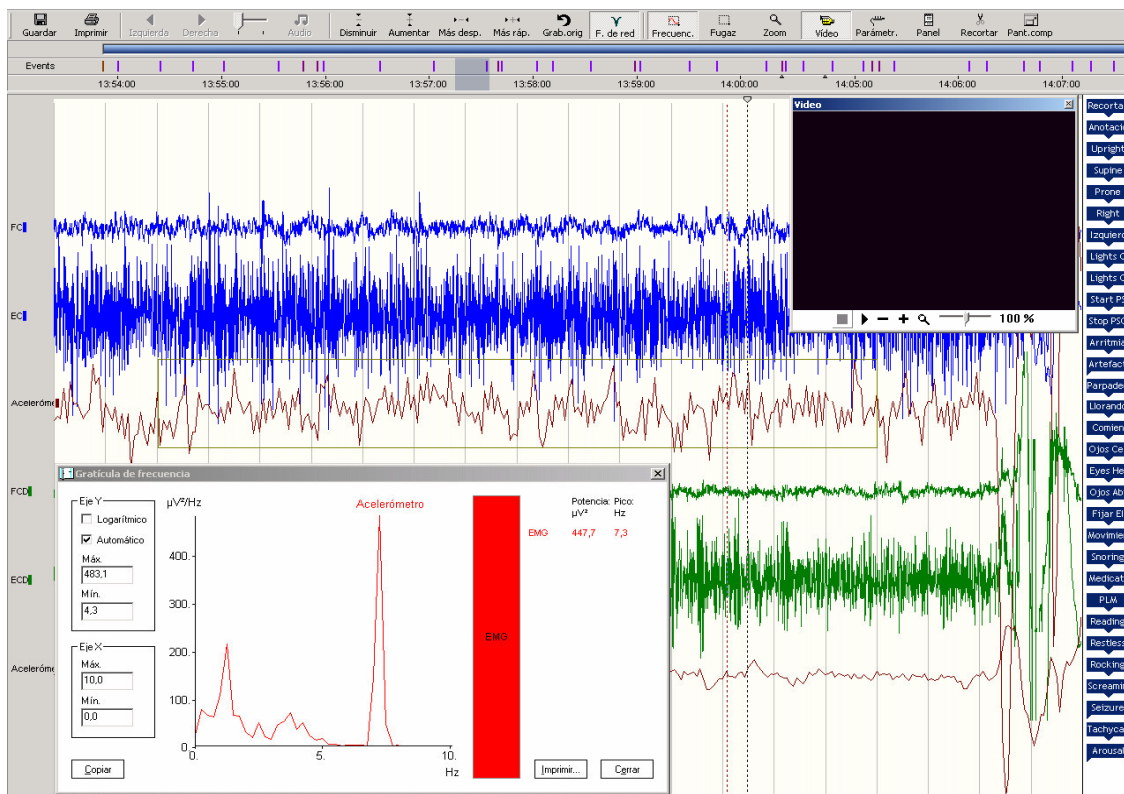


Figura 15. Frecuencia constante de 7,3 Hz en un temblor Fisiológico Exacerbado en ambas manos.

En algunas ocasiones, como en la intoxicación por hormonas tiroideas, puede detectarse un componente reflejo excesivo con el sobrepeso del miembro tremórico (Figuras 16 y 17)

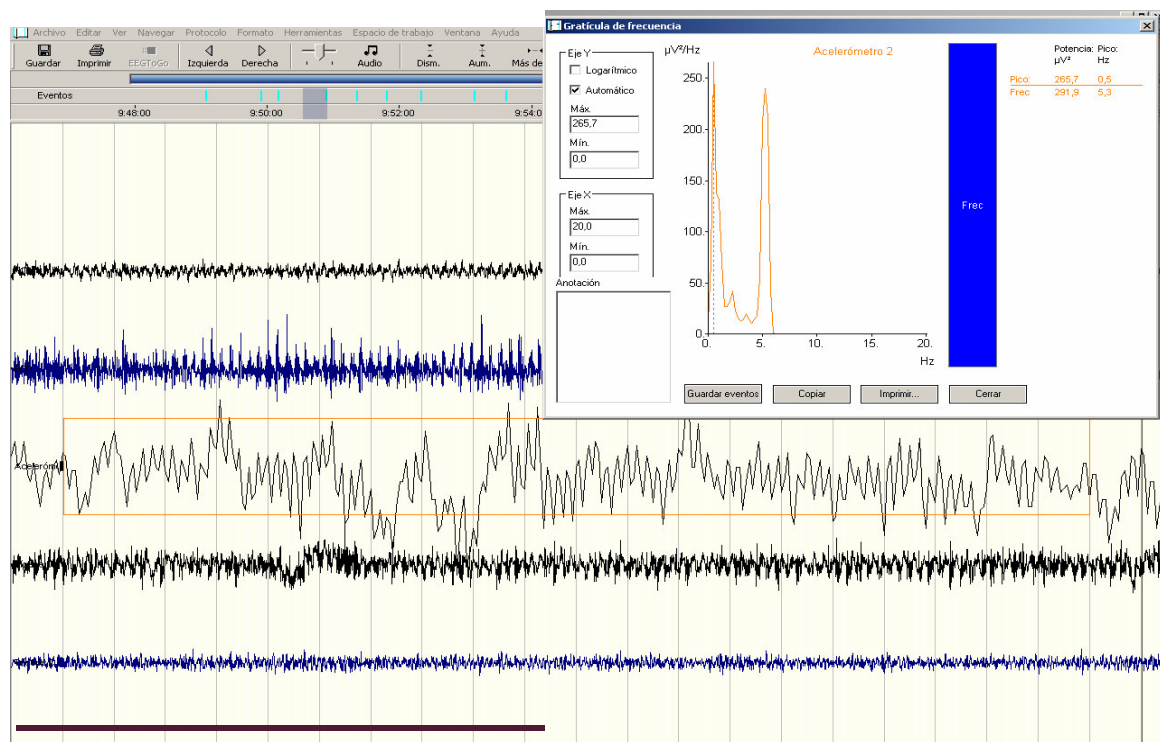


Figura 16. El aceletrómetro sobre la tercera articulación metacarpofalángica muestra una frecuencia muy regular a 5,3 Hz en la maniobra posicional de ambas manos.

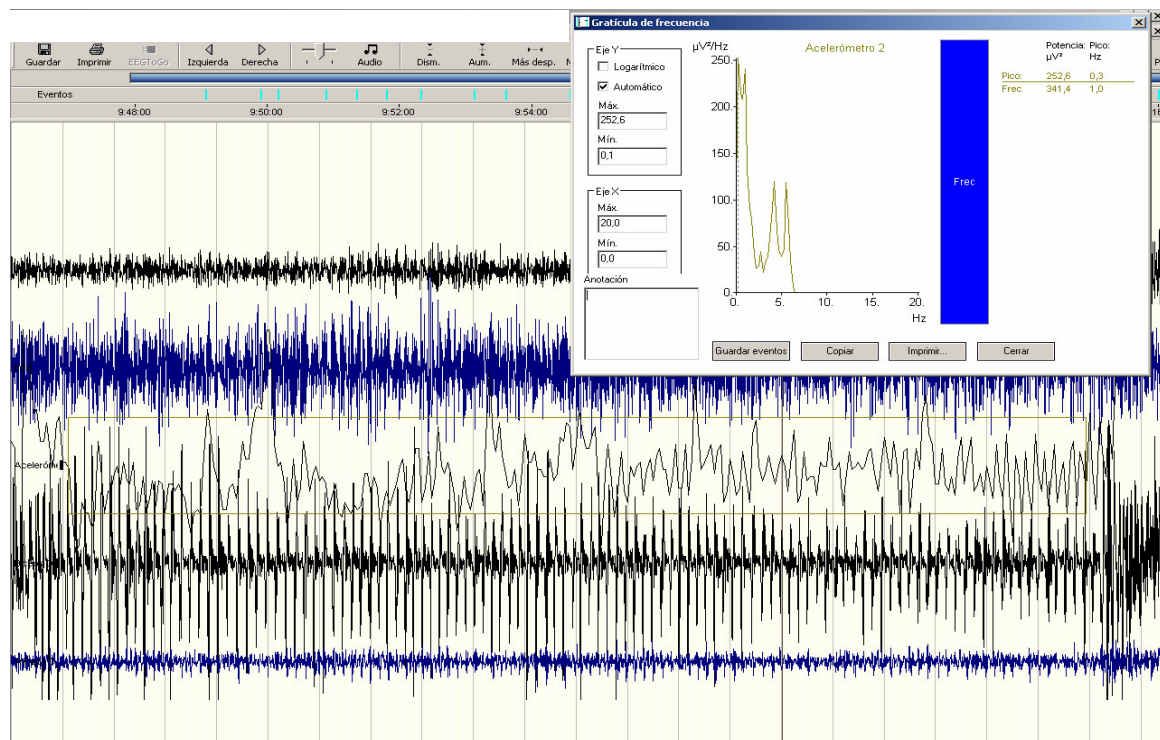


Figura 17. El sobrepeso induce la aparición de dos picos en el acelerómetro de 4,2 y 5,5 Hz respectivamente.

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Salvas musculares en el EMG

Criterio B: Disminución de la frecuencia >1 Hz con el sobrepeso

Criterio C: Frecuencia mayor de 7 Hz

FISIOLOGICO EXAC n casos=10		
	S	E
Crit A y B	88.9 (56.5-98)	96.9 (89.5-99.2)
Crit A y C	66.7 (35.4-87.9)	95.4 (87.3-98.4)
Crit B y C	66.7 (35.4-87.9)	98.5 (91.8-99.7)

Tabla 15. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del FEx. Los valores son expresados en intervalos de confianza 1-95 (lo mismo en los intervalos de las tablas sucesivas)

2. Temblor Esencial Clásico.

La serie consta de 23 pacientes, aunque 1 finalmente ha sido excluido de la muestra porque en el seguimiento ha sido diagnosticado de hemiparkinsonismo. Otra paciente ha sido etiquetada de psicógeno pero aún no ha podido confirmarse. Ambos son excluidos de la descripción. La distribución por sexos es muy equitativa, con 13 mujeres y 10 hombres. Edades media: 46 años. Todos los pacientes presentaron el temblor en los miembros superiores, circunscribiéndose a las manos 3 de ellos. Fueron predominantemente asimétricos tanto en el comienzo unilateral como en la posterior evolución, siendo la norma una mayor amplitud en el miembro dominante. El temblor cefálico se presentó en el 21% de los casos siendo en uno de ellos el lugar del comienzo del temblor.

Se presentaron aisladamente excepto el caso asociado a fisiológico exacerbado, ya comentado anteriormente, y el asociado a temblor ortostático primario. De los 23 pacientes etiquetados como temblor esencial, siete presentan familiares de primer grado con temblor y uno familiar de segundo grado. En cinco de los casos con familiares de primer grado, los pacientes contaban varios de ellos afectados. Esta información ha sido recogida sencillamente por los comentarios del paciente a la pregunta sobre la presencia de temblor en su familia.

La disminución de la amplitud del temblor con el alcohol fue referida en el 47% de los pacientes que podían dar una evaluación de este efecto. La distracción cognitiva resulta mayoritariamente indiferente aunque en 1 caso se observó un aumento de la amplitud.

Ninguno de los pacientes experimentó modificaciones significativas de la frecuencia con la aplicación del sobrepeso. El temblor aparece inmediatamente después del comienzo de la maniobra posicional con una latencia siempre menor a 1 segundo. El patrón de alternancia es mayoritariamente síncrono aunque en 3 registros se observaron también periodos de alternante intercalados con los anteriores.

La repercusión funcional se expresa especialmente en la escritura, donde alcanza amplitudes incompatibles con su práctica, así como en la comida, aunque en menor medida. La marcha y la bipedestación se encuentran mínimamente afectadas. Cerca de la mitad de los pacientes experimentan la máxima amplitud del temblor mientras beben agua o acercan un cubierto a la boca. El cuadro es lento o moderadamente progresivo. Los pacientes tienden a consultar cuando el temblor se vuelve incapacitante o cuando el comienzo es a edades tempranas.

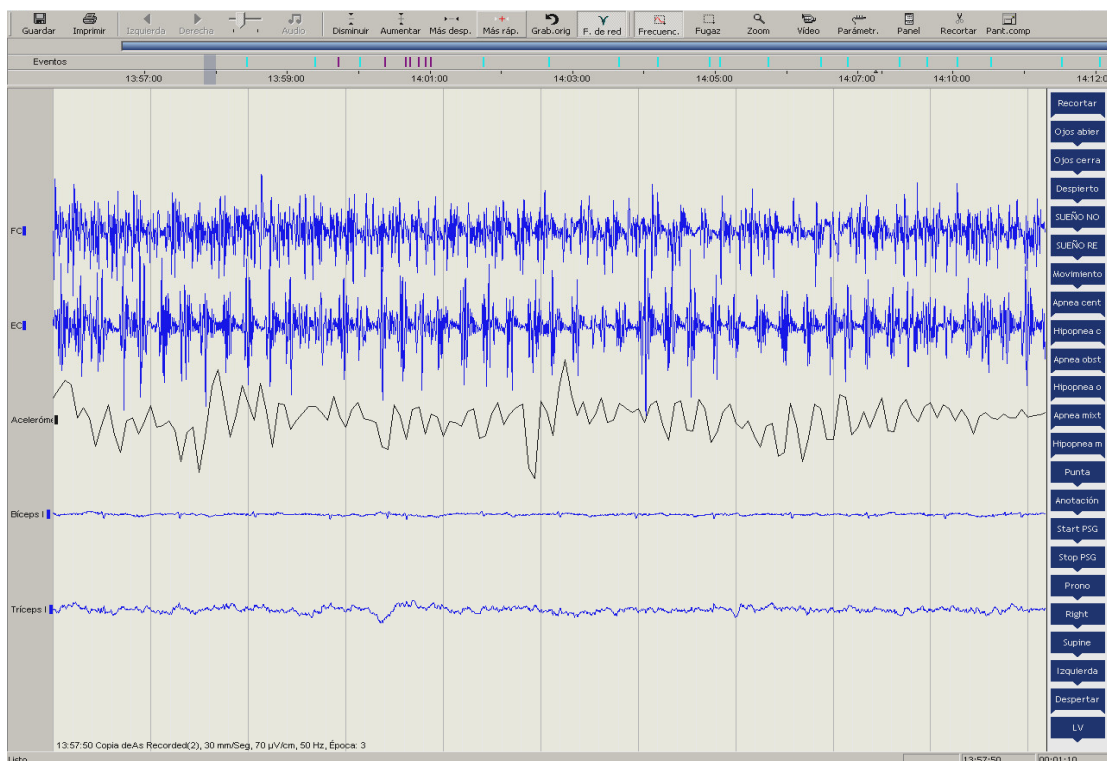


Figura 18. Maniobra posicional del miembro superior derecho. La FFT del EMG muestra dos picos de frecuencia a 4,7 y 9 Hz en Extensores del carpo y flexores del carpo. La frecuencia del acelerómetro es de 4,3 Hz.

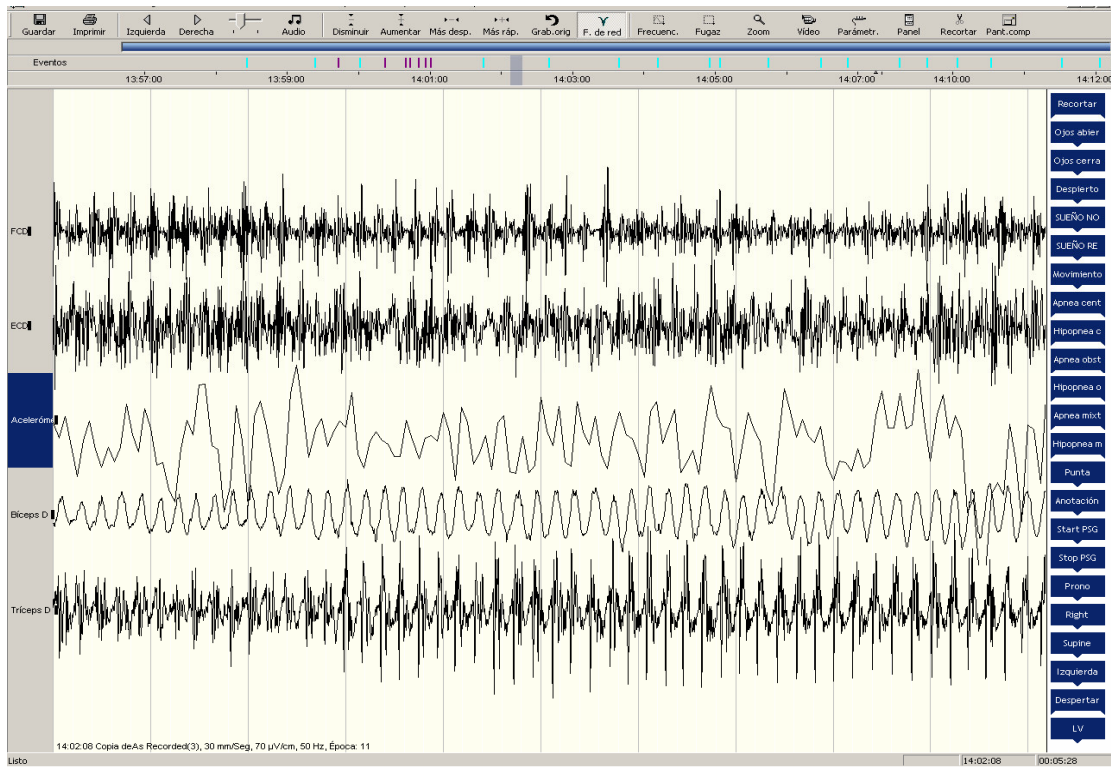


Figura 19. Maniobra posicional del miembro superior izquierdo. En análisis de frecuencia es estable a 5 Hz y la amplitud del acelerómetro está condicionada sobre todo por la oscilación guiada por el tríceps y los extensores del carpo.

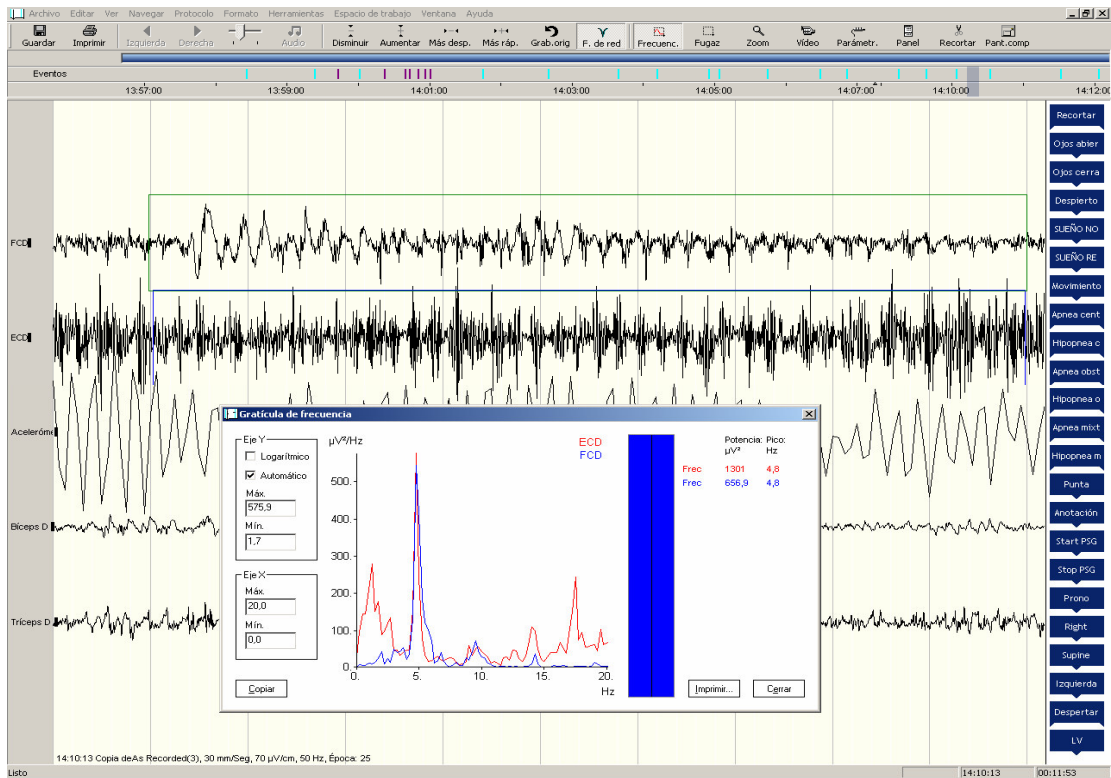


Figura 20. El sobrepeso aumenta la amplitud pero no modifica la frecuencia ni el patrón de alternancia.

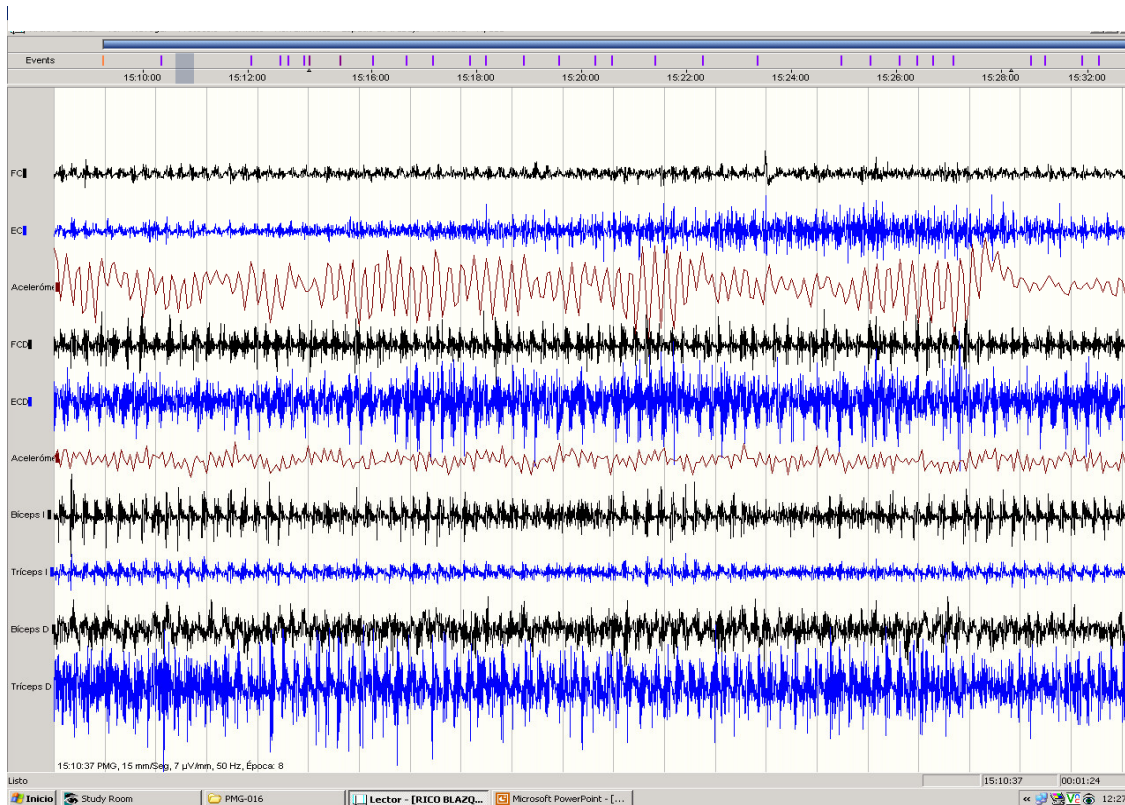


Figura 21. Reposo a 4,3 Hz en todos los músculos y acelerómetros, excepto acelerómetro derecho que tiene también otro pico claro a 6,2 Hz. Alternante en miembro superior derecho síncrono en miembro superior izquierdo.

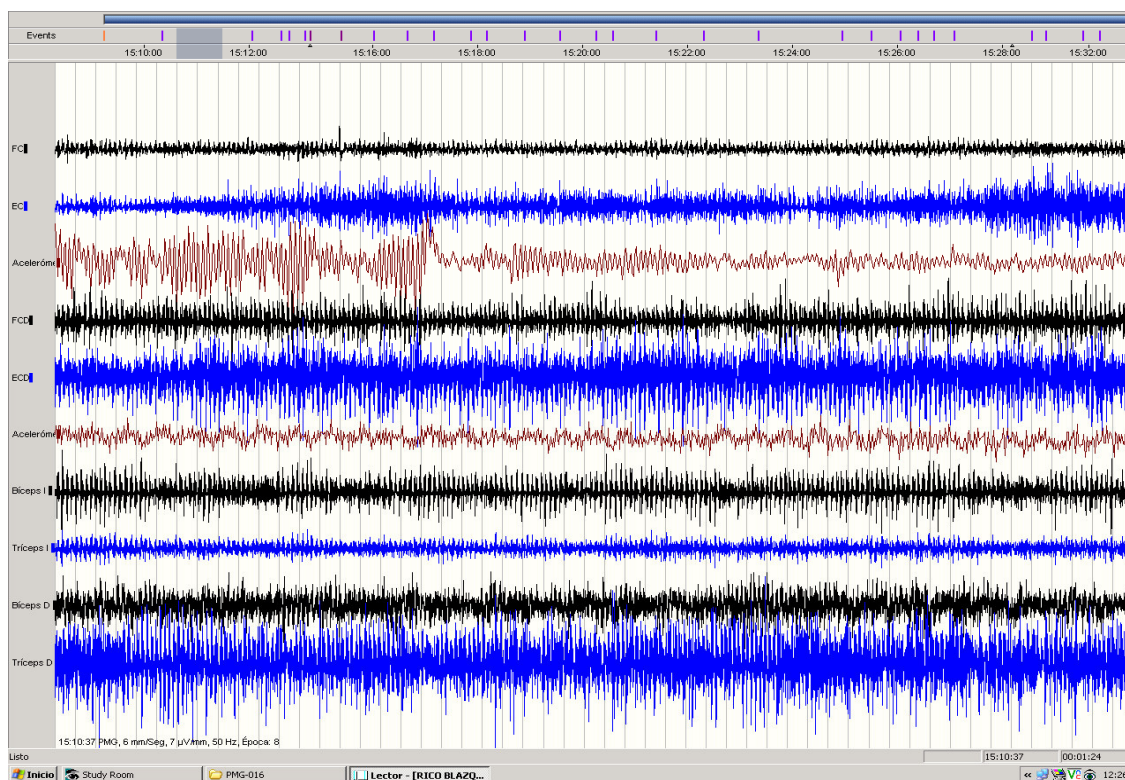


Figura 22. Mismo registro con una ventana de 58 segundos

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Sensibilidad al alcohol

Criterio B: Salvas rítmicas en el EMG en la maniobra posicional inespecífica

Criterio C: Frecuencia > 4

Criterio D: No temblor en reposo o si reposo frecuencia < 1,5 Hz del posicional

Criterio E: Latencia < 1seg

Criterio F: No modificación con el estrés cognitivo

Criterio G: No contracción tónica musculatura en el EMG

Criterio H: No modificación de la frecuencia con el sobrepeso

Estudio de la combinación de los 8 criterios

Estudio de la combinación de 7 criterios: (B-H)

Estudio de la combinación de 4 criterios: (B, C, G, H)

ESENCIAL n casos=18		
	S	E
8crit:suma≥8	15.4 (4.3-42.2)	100 (94.1-100)
8crit:suma≥7	46.2 (23.2-70.9)	98.4 (91.3-99.7)
8crit:suma≥6	100 (77.2-100)	73.8 (61.6-83.2)
7crit: suma≥7	38.5 (17.7-64.5)	100 (94.1-100)
7crit: suma≥6	84.6 (57.8-95.7)	77 (65.1-85.4)
4crit: sum≥4	100 (77.2-100)	78.7 (66.9-87.1)

Tabla 16. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del TE

Hemos encontrado un único caso de temblor esencial específico de tarea. Se trata de un paciente de 60 años, cirujano de profesión, con un curso de 1 año de un temblor posicional específico de la posición que adquiere durante la cirugía habitualmente, exclusivamente desarrollado en el miembro superior derecho. Su frecuencia de de 6 Hz, y consiste en salvas musculares de breve duración en el músculo bíceps braquial cuando adopta la flexión del codo y rota internamente el hombro (Figura 21). Este paciente no mostraba modificaciones con la distracción cognitiva y el temblor desaparecía completamente con la aplicación de sobrepeso. No ha sido considerado en el diagnóstico diferencial referido arriba.

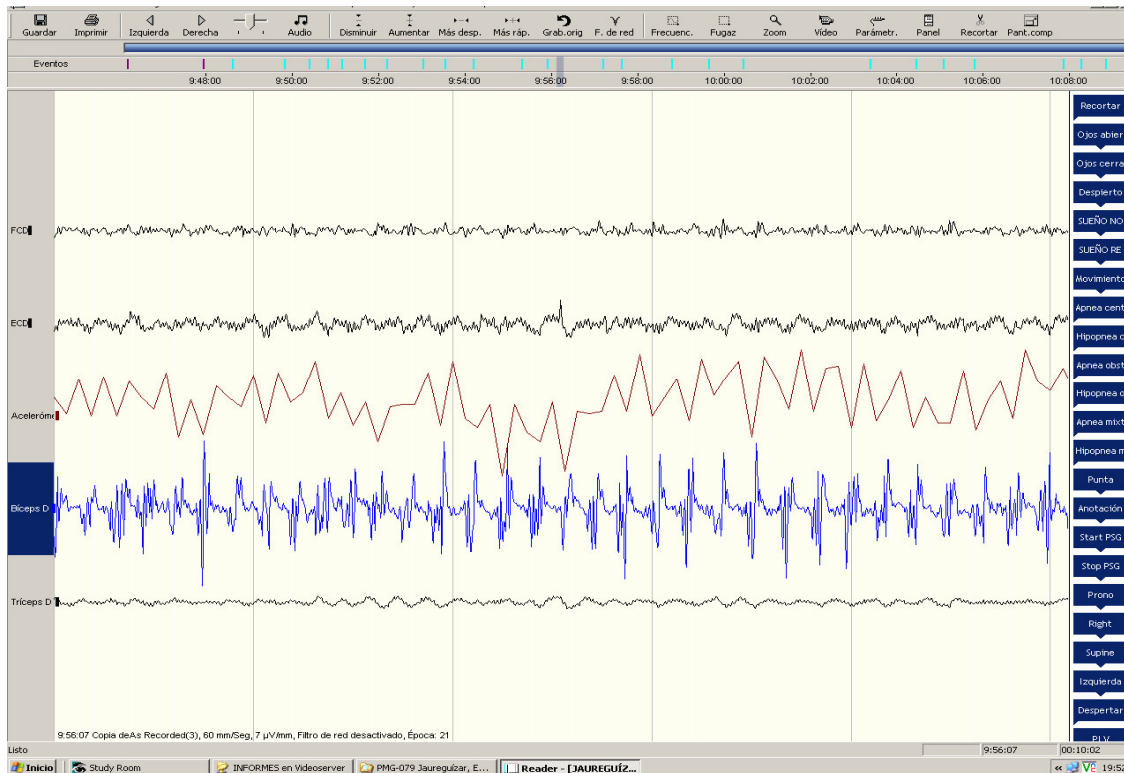


Figura 23. Temblor a 6 Hz en bíceps braquial derecho durante la maniobra específica de flexión del codo y rotación interna del hombro.

3. Temblor Ortostático Primario

Se han encontrado 6 pacientes con temblor ortostático primario. Con una proporción hombres/mujeres de 2:4. El cuadro se ha diagnosticado invariablemente a edades avanzadas, con una edad media de aparición de 63 años. 2 de ellos habían comenzado de forma muy leve en la década de los 40.

En todos los casos se observan salvas completamente síncronas en todos los músculos monitorizados, de breve duración, a una frecuencia de entre 13,7 y 19 Hz. Este ritmo obtenido en el análisis de frecuencia está altamente sincronizado como lo demuestra la presencia de varios armónicos al aplicar la transformada de Fourier. No se obtienen otras frecuencias en los músculos monitorizados.

En todos los casos la frecuencia aparece exclusivamente en la bipedestación, con excepción de una paciente que lo presenta también durante la maniobra posicional de ambos miembros inferiores contra gravedad.

La latencia de aparición del temblor es despreciable, en cualquier caso menor a un segundo.

Dos de los pacientes presentan al mismo tiempo un temblor en las manos, que no ocurría al principio del cuadro, a 6-6,5 Hz, similar al observado en el temblor esencial. Uno de ellos, etiquetado más tarde de hemiparkinsonismo tras un DATSCAN sugestivo, presenta también temblor en reposo a 5,3 Hz. en las manos. Otros dos presentan otros signos neurológicos asociados: uno aumento de los ROTs, seguimiento atáxico de la mirada, apraxia ideatoria y bradicinesia y otro dismetría, disdiadococinesia y aumento de los ROTs.

Uno presenta una estenosis del canal cervical asociada.

No se ha observado mejoría con el alcohol en ninguno de ellos.

No se obtiene temblor cefálico en ningún caso. La instauración es lenta o moderadamente progresiva.

El temblor es completamente simétrico.

La repercusión funcional es media, especialmente centrada en la dificultad para la bipedestación y discordante con la amplitud del temblor.

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Temblor con la bipedestación

Criterio B: Salvas musculares a una Frecuencia > 11 Hz

ORTOSTATICO PRIMARIO n casos=6		
Crit A y B	83.3 (43.6-97)	100 (94.7-100)

Tabla 17. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del TOP

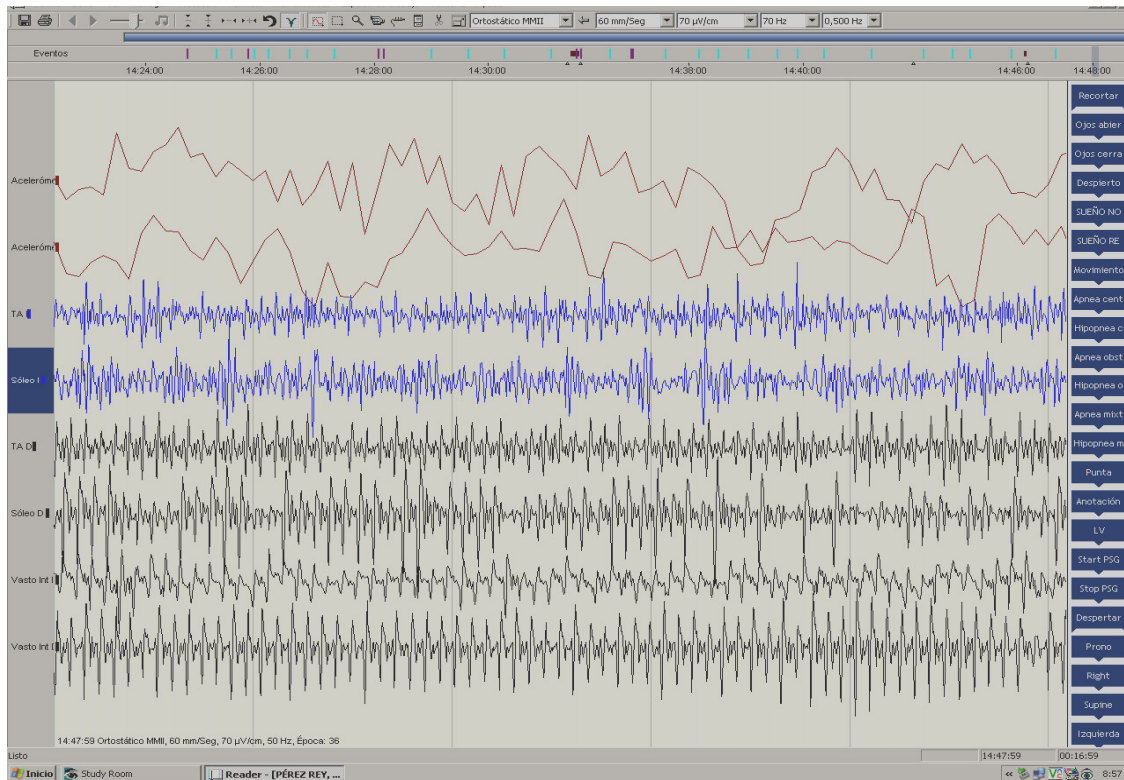


Figura 24. Salvas cortas a 13 Hz en todos los músculos monitorizados de los miembros inferiores. Obsérvese cómo la oscilación de los miembros inferiores, monitorizada por los acelerómetros situados en los tobillos, no tolera seguir la misma frecuencia y se sitúan en un armónico inferior.

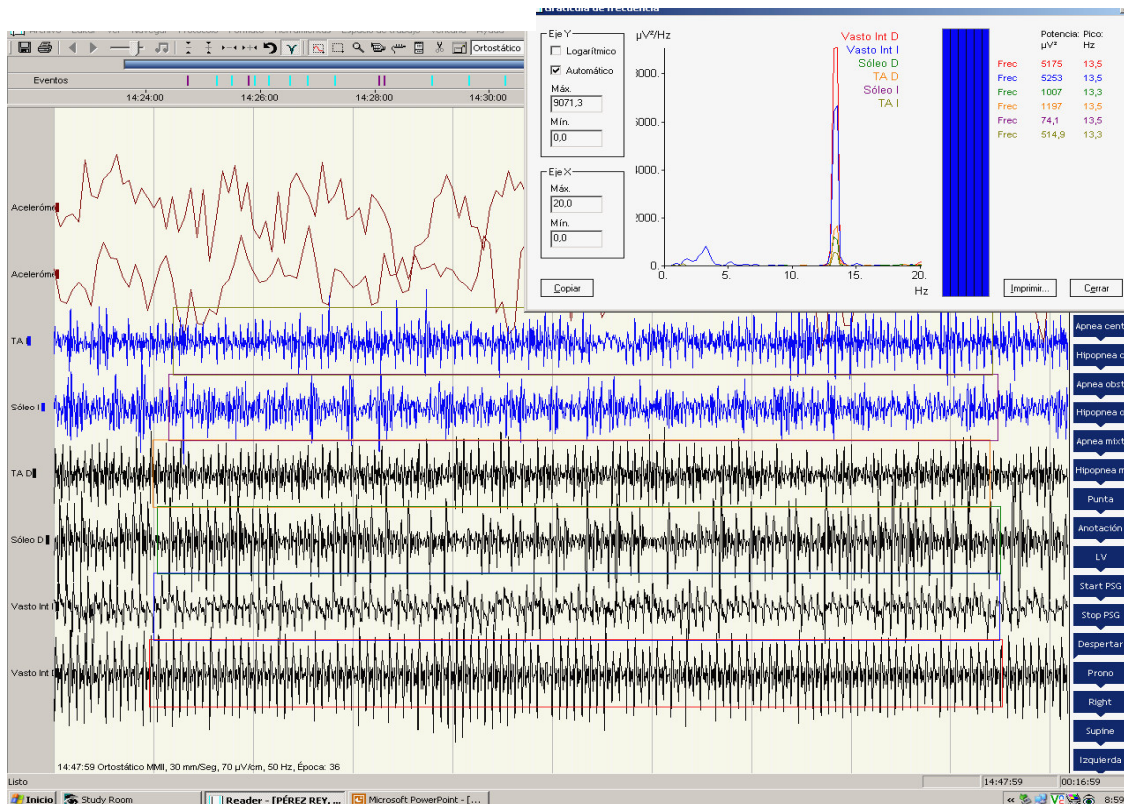


Figura 25. El análisis de frecuencia es idéntico en todos los músculos en una tendencia analizada de 9 segundos.

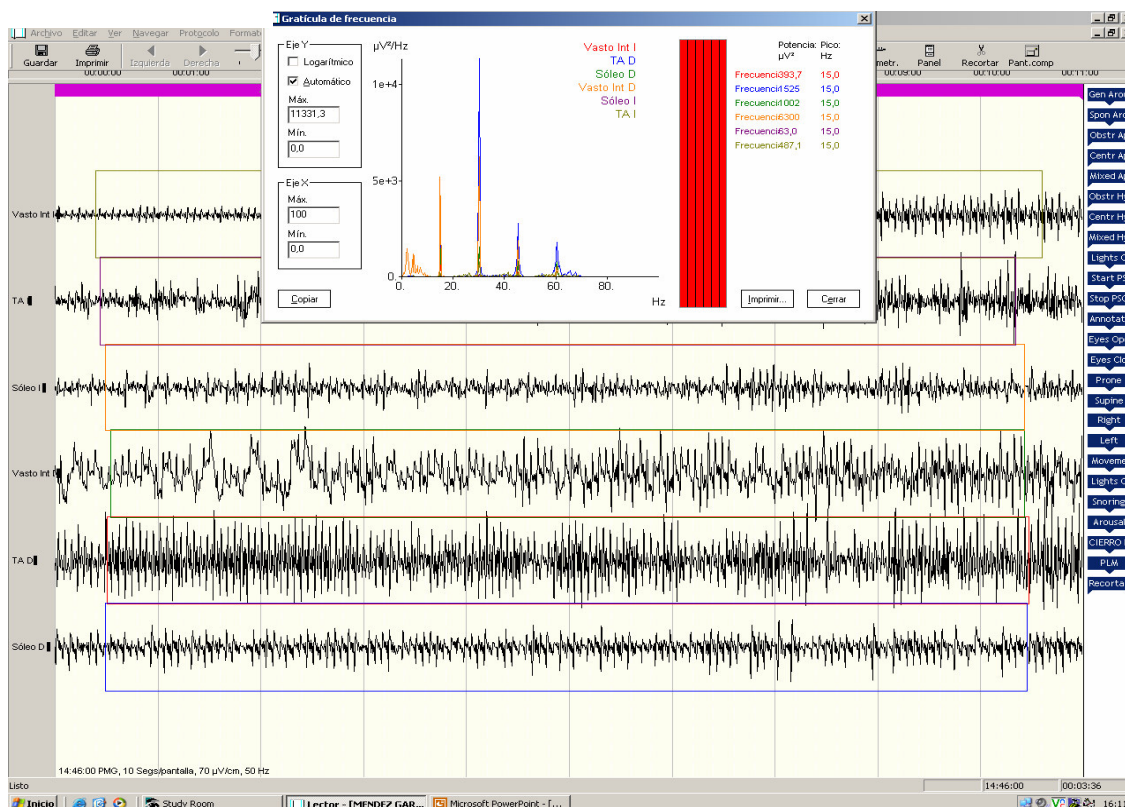


Figura 26. La amplificación del rango de las x en el análisis de frecuencia, permite detectar varios armónicos, señal de la alta sincronización de este temblor.

4. Temblor Primario de la Escritura

Se trata de 3 pacientes, 2 mujeres y un varón. La edad media de aparición es de 44,3 años.

El temblor es característicamente unilateral en todos los pacientes, lo que está sin duda también ligado a la dominancia de la escritura, que en nuestros pacientes ha sido derecha en todos los casos.

La afectación de la vida diaria es importante en todos los casos, a costa de ésta esfera específicamente, puesto que el resto de las capacidades exploradas muestran una alteración mínima.

Los tres casos analizados presentan una amplitud media o media-severa.

Dos de los tres casos presentan un patrón claramente alternante de las salvas de antagonistas, mientras que en el tercero la alternancia da paso a fases de sincronía.

En todos los casos el temblor tiene una latencia de aparición mayor de 1 segundo. En uno de los pacientes la latencia es mucho mayor, confirmándose un aumento de la amplitud con el mantenimiento de la maniobra, especialmente si conlleva una contracción isométrica o se está realizando una tarea de escritura de mayor precisión (Figura 25).

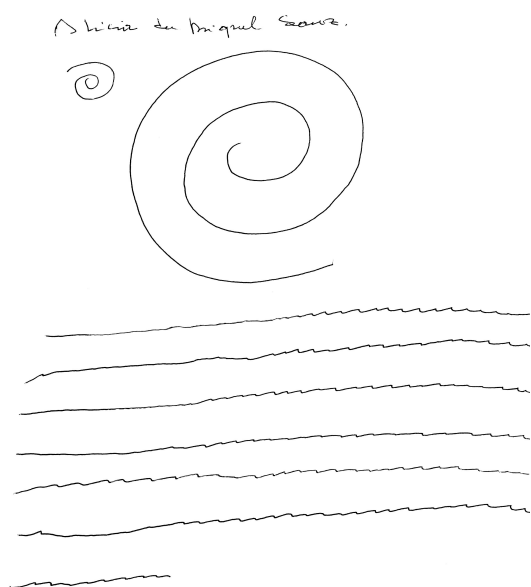


Figura 27. El temblor no aparece en la realización de la espiral sino en el mantenimiento del trazo recto durante unos centímetros.

En los tres pacientes se realizó estimulación magnética transcraneal, obteniéndose un tiempo de conducción motora central vértex-C7 dentro de la normalidad en ambos miembros, similares entre sí en cada paciente.

En estos pacientes no se ha realizado un estudio de sensibilidad y especificidad. Por un lado, la serie es muy pequeña pero sobre todo, el diagnóstico diferencial no ofrece dificultades en estos casos.



Figura 28 Temblor Primario de la Escritura

5. Temblor Distónico

Cuatro pacientes presentaron temblor distónico de forma asilada. Otro paciente, el PMG 54, es un paciente etiquetado de temblor de Holmes, que asociaba un temblor distónico cefálico de negación.

Se trata de cinco pacientes con una edad media de 47,8 años y 80 meses de evolución de media, con una relación de 1 varón frente a 4 mujeres, sin antecedentes familiares de temblor ni de distonía y que presentaron el temblor en la misma región donde padecían la distonía, por lo que fueron etiquetados todos de temblor distónico. En nuestra serie no se obtiene ningún temblor asociado a distonía. Una de las pacientes, de 34 años de edad, presentaba un temblor en el miembro superior derecho, consistente en salvas muy breves sincronas a una frecuencia de entre 5,5 y 6 Hz, con varios armónicos múltiplos de la frecuencia, que desaparecía con la maniobra cinética. En esta paciente, la ausencia de distonía nos hizo sugerir la investigación de antecedentes de distonía en la familia, que finalmente no se encontró. En los seguimientos posteriores la paciente no ha mejorado clínicamente y presenta en la actualidad una distonía marcada en el territorio cervical.

El 100% de los temblores fueron posicionales inespecíficos, asociados en el 20% de ellos a un cinético inespecífico. El 80% comenzaron en un solo miembro, donde permanecieron durante el seguimiento, con un predominio proximal de la distribución topográfica. El 20% restante comenzó en el territorio cefálico, que es lugar donde mayoritariamente se extendieron también los primeros, alcanzando una presencia de temblor cefálico en el curso de la enfermedad en el 80% de los casos. Todos estos casos presentaban lateralización de la cabeza hacia un lado.

La progresión fue lenta en el 20% de los casos y moderada en el resto. Uno de los pacientes modifica su frecuencia de manera significativa con la aplicación de sobrepeso. El 20% presentan una latencia de aparición mayor a un segundo y un aumento de la amplitud con la distracción cognitiva. La duración de las salvas fue mayor de 100 ms en uno de los pacientes. Se objetivó un aumento del tono muscular basal en la musculatura involucrada en el 60% de los pacientes. La frecuencia media fue de 5,5 Hz observándose segmentos de trazados sincrónicos y alternantes en todos los pacientes.

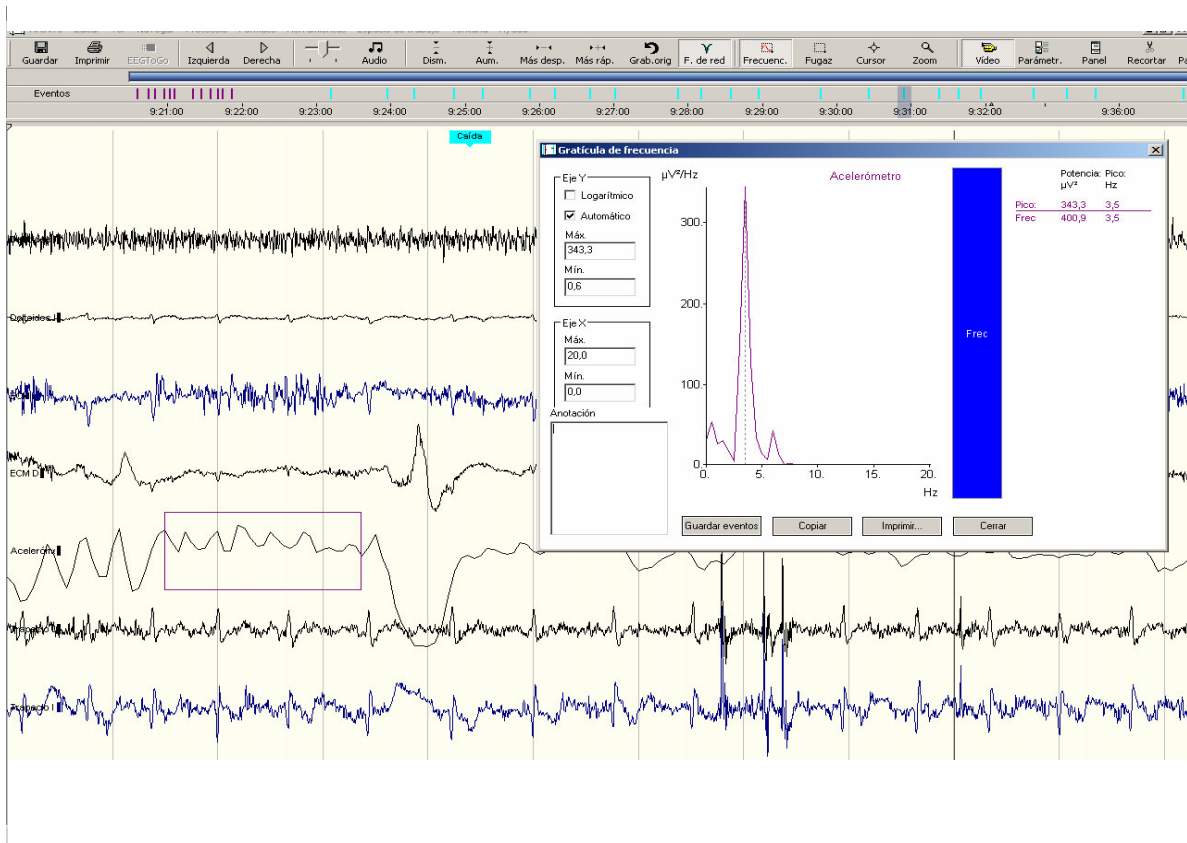


Figura 30: el mismo paciente que la figura anterior. El paciente deja caer levemente la cabeza hacia delante, desapareciendo el temblor a 3,5Hz, monitorizado por el acelerómetro, colocado en la barbilla.

6. Temblor Parkinsoniano

Nuestra serie está compuesta por 13 pacientes, de los cuales uno es un temblor parkinsoniano monosintomático en reposo, otros 11 son pacientes parkinsonianos tipo I, es decir, en los que el temblor en reposo difiere en menos de 1 Hz del posicional, mientras que el paciente restante sería un parkinsoniano tipo II.

La distribución por sexo es bastante equilibrada con una leve mayor representación de las mujeres (60%). La edad media en el momento de la exploración es de 68 años, con una gran variabilidad en el tiempo de evolución. La edad media de aparición del cuadro es de 58 años.

Uno de los pacientes presenta una asociación con el temblor ortostático primario y es comentado en el apartado correspondiente a ese temblor. Los 4 pacientes con temblor parkinsoniano secundario a fármacos son estudiados específicamente en el apartado de temblor secundario a fármacos aunque en la discusión de este temblor se recogen algunas consideraciones sobre la fisiopatología propia de este grupo de temblores.

Respecto a la maniobra de presentación, el 84% de los pacientes presentan temblor en reposo, que aparece como una de las características diferenciadoras del temblor parkinsoniano. El 100% de los pacientes presentan temblor posicional inespecífico, si excluimos el caso de temblor en reposo monosintomático. Uno de los 13 pacientes presenta también un temblor cinético intencional en los miembros superiores. Asociado al temblor posicional inespecífico se puede observar hasta 4 pacientes que desarrollaron temblor con la bipedestación, como ya se ha comentado.

El 69% de los pacientes presentaban algún otro dato clínico sugestivo de alteración extrapiramidal. Esto supone que el resto de los pacientes, incluido obviamente el temblor en reposo monosintomático, presentaron el temblor como síntoma inicial y fueron diagnosticados de temblor parkinsoniano sensiblemente antes de que comenzaran otros signos clínicos. No se observa temblor cefálico en ninguno de los pacientes explorados.

Dos de los 13 pacientes presentaban antecedentes familiares de primer grado de enfermedad de Parkinson. Solo uno de los casos mejora con el alcohol la amplitud del temblor. Un 38% desconocía el efecto que el alcohol pudiera tener sobre su temblor.

Todos los pacientes experimentaron extensión topográfica con el paso del tiempo y tanto en la presentación como en la evolución topográfica posterior presentaron una clara asimetría tanto en la amplitud como en la frecuencia del temblor. La progresión se realizó lentamente, excepto en el 38% de los casos que los pacientes refieren como moderada.

La frecuencia del temblor en reposo es característicamente menor, de 5,05 Hz de media. Este temblor en reposo, es invariablemente de presentación alternante. La media de la frecuencia del temblor durante la maniobra posicional es levemente superior, 5,35 Hz, aunque con una variabilidad mayor que la del temblor en reposo. En dos de los casos, el patrón de alternancia es sincrónico, mientras que en un tercero pueden observarse épocas de patrón alternante seguidas de otras con patrón sincrónico. El único caso de temblor cinético intencional era de 4,8 Hz, y se situaba intermedio entre el temblor en reposo y el posicional de ese mismo paciente y con un patrón de activación alternante. Los temblores inferiores a 4 Hz y superiores a 7 Hz son excepcionales.

Resulta característico el aumento de la amplitud del temblor con la distracción cognitiva, que acontece en el 84% de los pacientes, así como la presencia de una latencia mayor de 1 segundo para la aparición del temblor posicional, que se observa en el 61% de los pacientes.

Se ha realizado estimulación magnética transcraneal con registro en los miembros superiores e inferiores en 4 de los pacientes de la serie encontrándose en todos los casos el tiempo de conducción motora central dentro de la normalidad.

La repercusión funcional global es siempre mayor que las distintas áreas exploradas lo que probablemente indica la percepción de enfermedad procedente de otros síntomas extrapiramidales. Lo mismo sucede con la percepción subjetiva de la tolerabilidad del temblor. En los pacientes con temblor ortostático secundario, éste pasa a ser el problema más importante, dato que no queda reflejado en las medias recogidas por la escasa presencia de este síntoma.

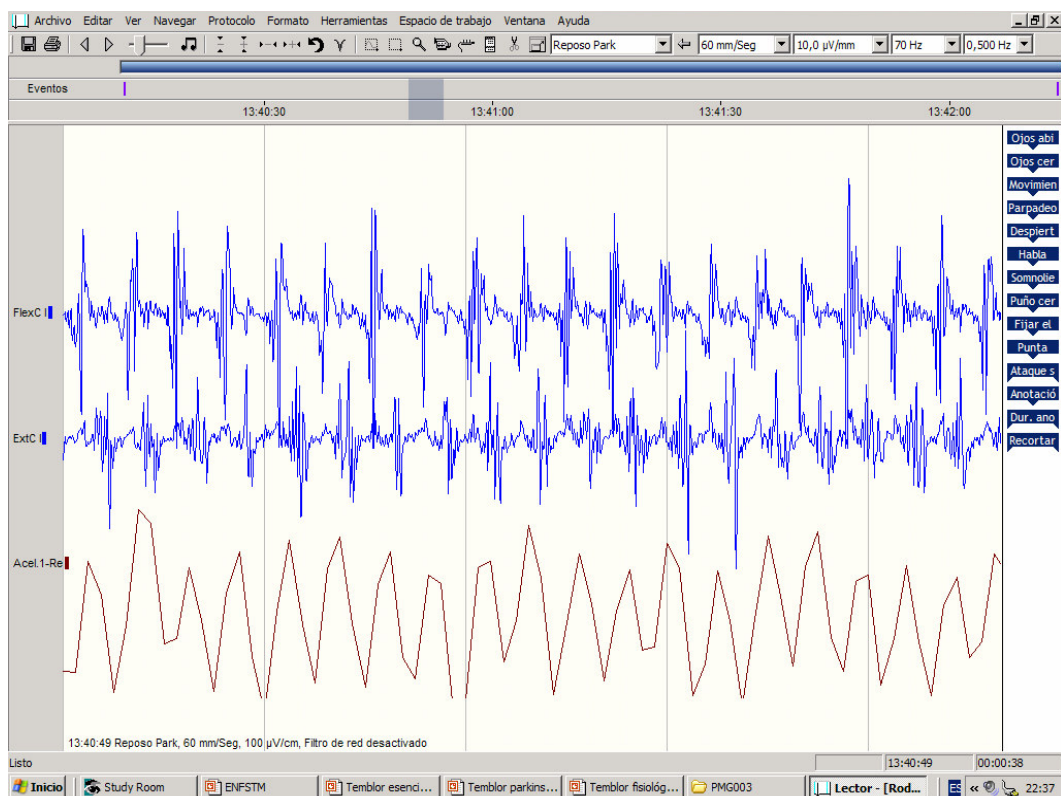


Figura 31. Patrón alternante en reposo a 5 Hz en flexores y extensores del carpo izquierdos y oscilación rítmica a la misma frecuencia monitorizada mediante el acelerómetro de la mano.

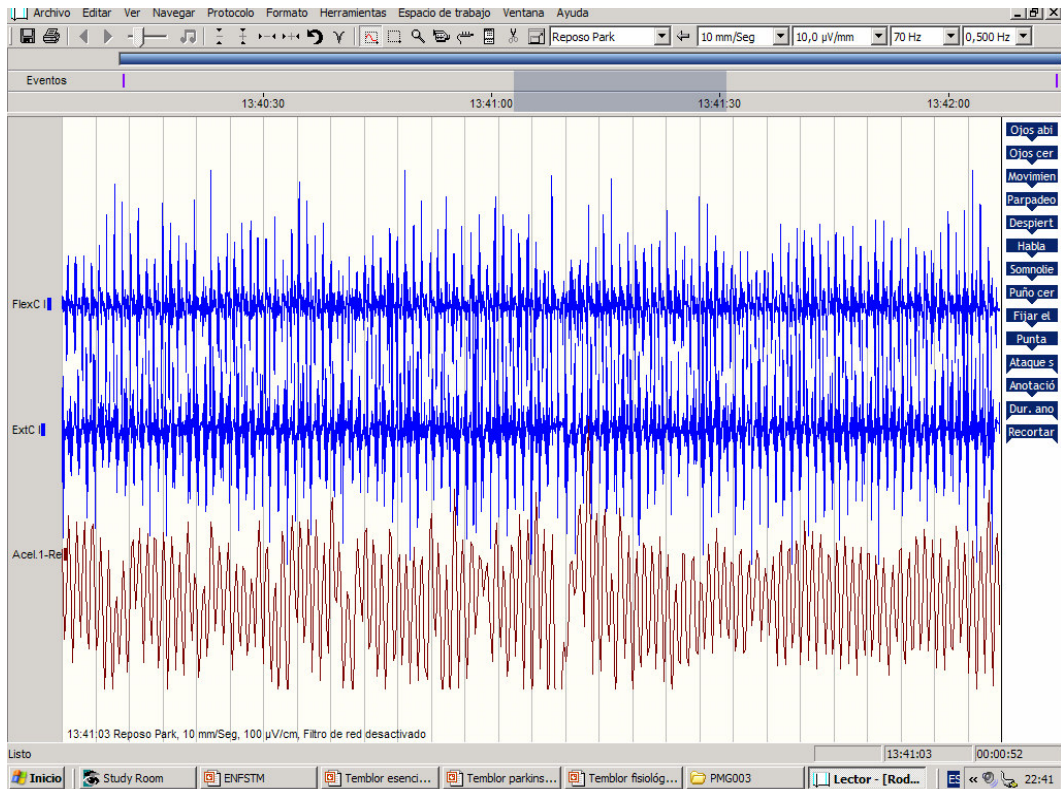


Figura 32. Mismo registro con un tiempo de barrido de 30 segundos. La frecuencia y amplitud son altamente estables durante periodos prolongados de tiempo.

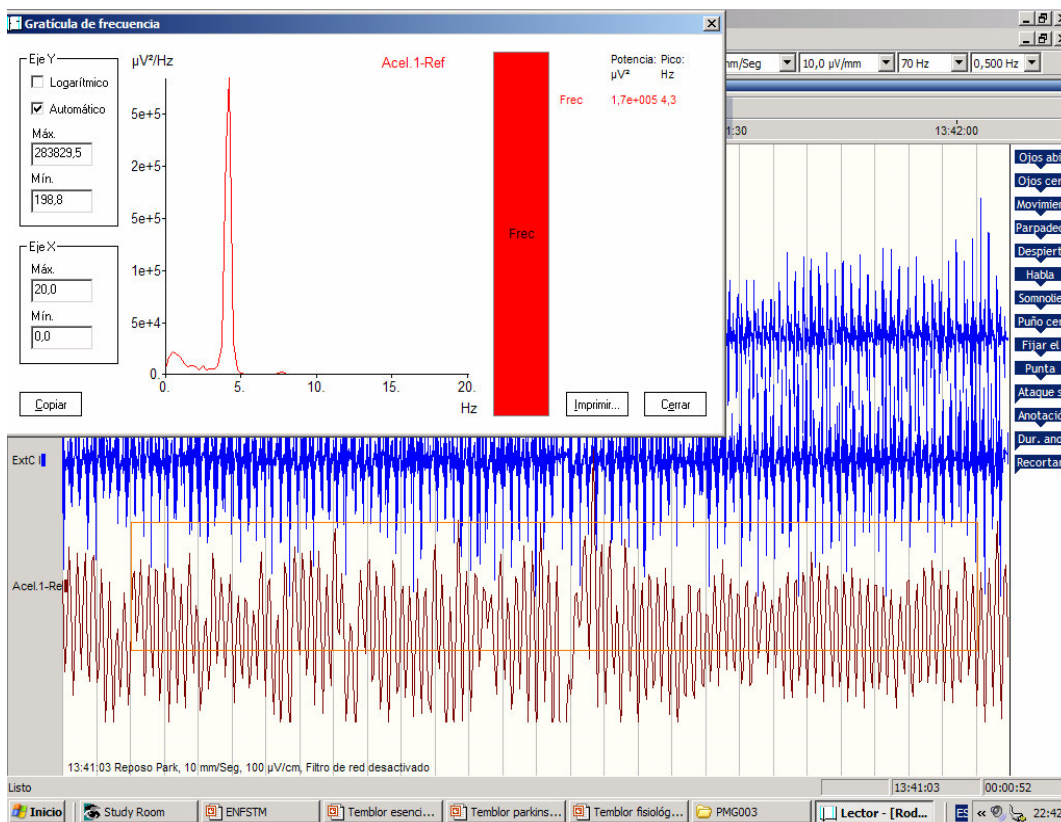


Figura 33. La estabilidad del temblor puede observarse en la estrecha distribución de las frecuencias obtenidas.

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Presencia de clínica extrapiramidal

Criterio B: Aumento de amplitud con estrés cognitivo

Criterio C: Ausencia de respuesta al alcohol

Criterio D: Salvas rítmicas en reposo o posicional inespecífico en MMSS

Criterio E: Presencia de temblor en reposo

Criterio F: Latencia mayor a 1 segundo

Criterio G: No contracción tónica musculatura en el EMG

Criterio H: No modificación de la frecuencia con el sobrepeso

Estudio con los 8 criterios

Estudio con 7 criterios: B-H

Estudio con 3 criterios: B, D y F

PARKINSON n casos=15		
8crit: suma \geq 7	58.3(32-80.7)	100 (94.3-100)
8crit: suma \geq 6	75 (46.8-91.1)	96.8 (89.1-99.1)
7crit: suma \geq 7	25 (8.9-53.2)	100 (94.3-100)
7crit: suma \geq 6	58.3 (32-80.7)	100 (94.3-100)
3 crit: suma \geq 3	50 (25.4-74.6)	98.4 (91.5-99.7)

Tabla 18. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del TP

Consideración aparte merecen los dos pacientes de la serie diagnosticados de temblor por enfermedad de Wilson, que no son clasificables en ninguno de los cuadros sindrómicos definidos por el consenso por lo que no les hemos dedicado tampoco un epígrafe particular. Por su supuesta cercanía con los temblores extrapiramidales son comentados a aquí.

Estos dos pacientes, de 36 años de media, presentaban temblores muy similares entre sí, desde el punto de vista clínico. Ambos eran temblores posicionales independientes de la posición, simétricos en amplitud, que habían progresado lentamente desde hacía aproximadamente un año.

El estudio neurofisiológico demuestra, por un lado, asimetría clara entre miembros en las frecuencias observadas, siendo en uno de los casos de 6,5-7,5 Hz en el miembro superior

derecho y 7,8-8,5 en el izquierdo completamente diferentes. Por otro lado, mientras uno de los pacientes presentó una disminución mayor a 1 Hz con el sobrepeso, en el otro la aplicación del sobrepeso producía un aumento de entre 1 y 2 Hz de la frecuencia. También existen divergencias respecto al tiempo de arranque de la oscilación desde el comienzo de la maniobra posicional, mayor a 1 segundo en uno y menor en el otro.

El paciente con respuesta positiva a la aplicación del sobrepeso, presentaba un pico constante de frecuencia a 16,5 Hz en los extensores del carpo en la maniobra posicional. Las características del temblor no se modificaban con la distracción cognitiva ni el movimiento alternante del miembro contralateral.

En ambos casos la afectación de la vida diaria es mínima, así como la repercusión psicosocial, congruente con la baja amplitud del temblor.

Es de destacar la presencia de un temblor en otro paciente que estaba diagnosticado de enfermedad de Wilson, cuyo temblor fue etiquetado en el estudio como distónico.

7. Temblor Ortostático Secundario

Diez de los pacientes que presentaban temblor con la bipedestación mostraron una oscilación a una frecuencia inferior a 11 Hz lo que, junto con los datos de la anamnesis permitió distinguirlos del temblor ortostático primario, cuya frecuencia es invariablemente mayor.

Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes que han sido agrupados aquí, precisamente, por el rasgo clínico principal de temblor ortostático.

Siete de los diez temblores ortostáticos secundarios pudieron vincularse con alguno de los otros temblores de la clasificación, representando en este caso, una forma particular de estos tipos, que predominaba o era exclusivo de la bipedestación. Estos son el cerebeloso, secundario a fármacos, parkinsoniano y psicógeno. Los otros tres fueron etiquetados de temblor ortostático secundario de origen desconocido.

En el paciente con el temblor ortostático de origen cerebeloso se realizaron dos polimiografías. En la primera el paciente permaneció conectado a un sistema de registro

ambulatorio en soporte magnético, lo que permitió registrar su actividad muscular durante la bipedestación y durante la marcha. La duración de esta monitorización fue de 40 minutos aproximadamente. Se registraron ocho derivaciones electromiográficas mediante electrodos superficiales colocados sobre los músculos vasto interno (VI), bíceps femoral (BF), tibial anterior (TA) y sóleo (S) de las dos extremidades inferiores. Los hallazgos más relevantes fueron: a) Durante el reposo no se registró actividad muscular en los músculos explorados. b) Durante la contracción mantenida de la musculatura proximal de ambos miembros inferiores, estando el paciente sentado, con ambos miembros inferiores colgando, se observó, tras 1-2 segundos, la sustitución del trazado interferencial por salvas de actividad muscular a unos 4 Hz, síncronas en ambos miembros inferiores. El resto de los grupos musculares explorados no presentaron esta sustitución durante la acción sostenida. c) Durante la bipedestación y la marcha se observó una actividad muscular en salvas, similar a la descrita anteriormente, simultánea en todos los músculos explorados. La actividad muscular era síncrona en VI y S, así como en BF y TA; asimismo, la contracción de VI-S era alternante con la de BF-TA. Esta actividad se observó cada vez que el paciente se levantaba, se sentaba o intentaba dar pequeños pasos. También en todas las ocasiones, la frecuencia de estas salvas era de entre 3,5 y 4,5 Hz y la duración de las mismas de entre 100 y 200 ms. Sin embargo, la mayoría de las veces, esta actividad rítmica sólo persistía durante 1-2 s; transcurrido este tiempo desaparecía y el paciente permanecía en pie sin actividad muscular rítmica durante un tiempo indefinido. Este estado se interrumpía tras el intento de rectificar la posición, andar o volver a sentarse, momento en el que volvía la actividad muscular alternante descrita.

La segunda polimiografía se practicó en soporte digital, en el que, para discernir posibles mínimas modificaciones de la frecuencia del temblor, se realizó análisis espectral FFT. Se aumentó asimismo el número de músculos explorados, utilizando 14 derivaciones electromiográficas: flexores del carpo, extensores del carpo, VI, BF, TA, S y músculos paravertebrales lumbares, izquierdos y derechos, siguiendo una nueva secuencia que incluía la sobrecarga en bipedestación de 10, 15 y 20 kg. Se realizó distracción cognitiva solicitando al paciente contar hacia atrás desde 10 hasta 0. Los hallazgos más relevantes fueron: a) Similares a la exploración previa tanto en lo que se refiere a la actividad en reposo como a la contracción mantenida, la bipedestación y la marcha, con sus características de frecuencia, duración y amplitud. En los casos de la bipedestación y la marcha se registró la participación de la musculatura paravertebral lumbar con contracción intermitente síncrona al temblor en

miembros inferiores. b) Se realizaron secuencias similares a las previas, entre ellas la bipedestación y la marcha, y se sometió al paciente a sucesivas sobrecargas de 10, 15 y 20 kg con el fin de modificar el hipotético componente periférico del temblor. El análisis FFT no detectó variaciones en la frecuencia de descarga en ninguna de ellas. La bipedestación en apoyo sobre ambas extremidades superiores (sobre el respaldo de una silla) no modificó las características del temblor pero indujo la aparición de un patrón de contracción alternante de características similares en la musculatura flexora y extensora de ambos antebrazos. c) Las maniobras de distracción cognitiva no indujeron modificaciones significativas.

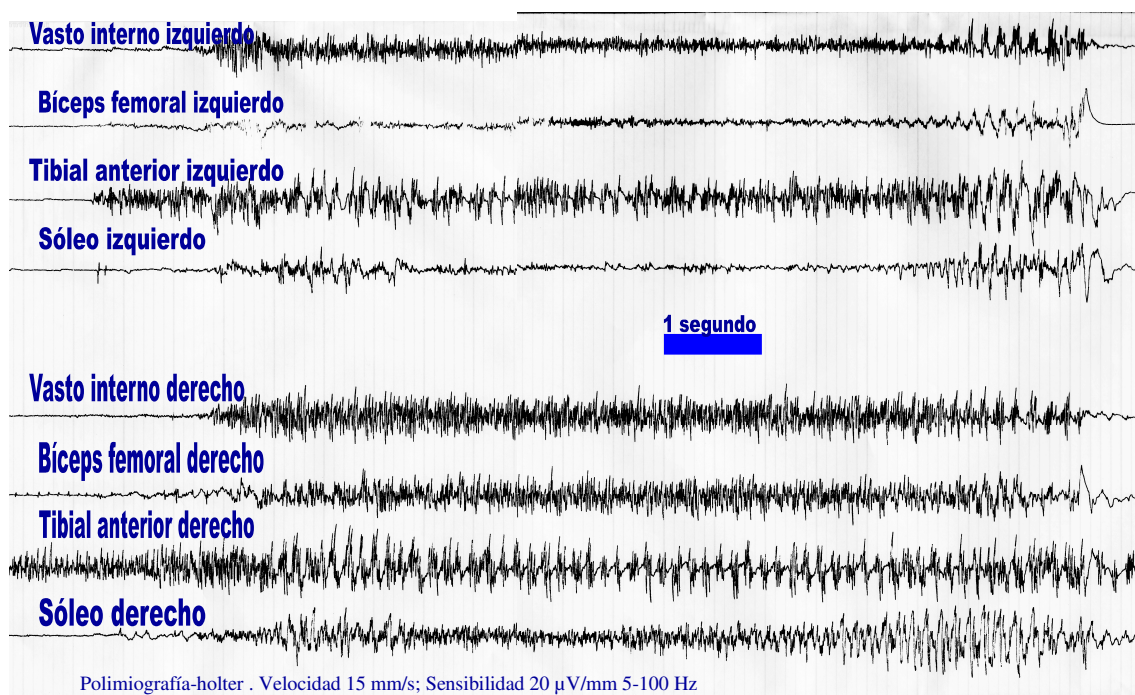


Figura 34. Maniobra de ortostatismo desde la posición de sentado y sedestación tras unos 10 segundos en bipedestación. Registro realizado mediante sistema analógico portátil MEDIALOG y transcrito a papel en sus épocas más relevantes para su estudio.

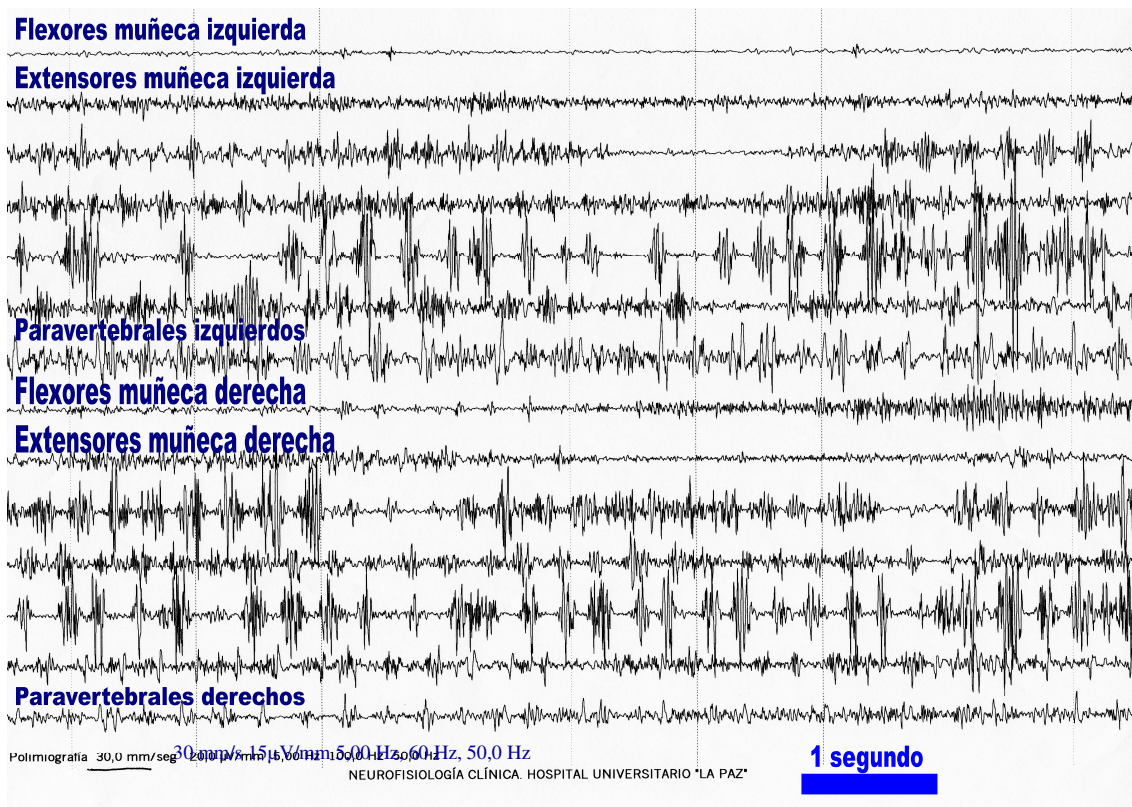


Figura 35. Bipedestación con monitorización de la musculatura paravertebral.

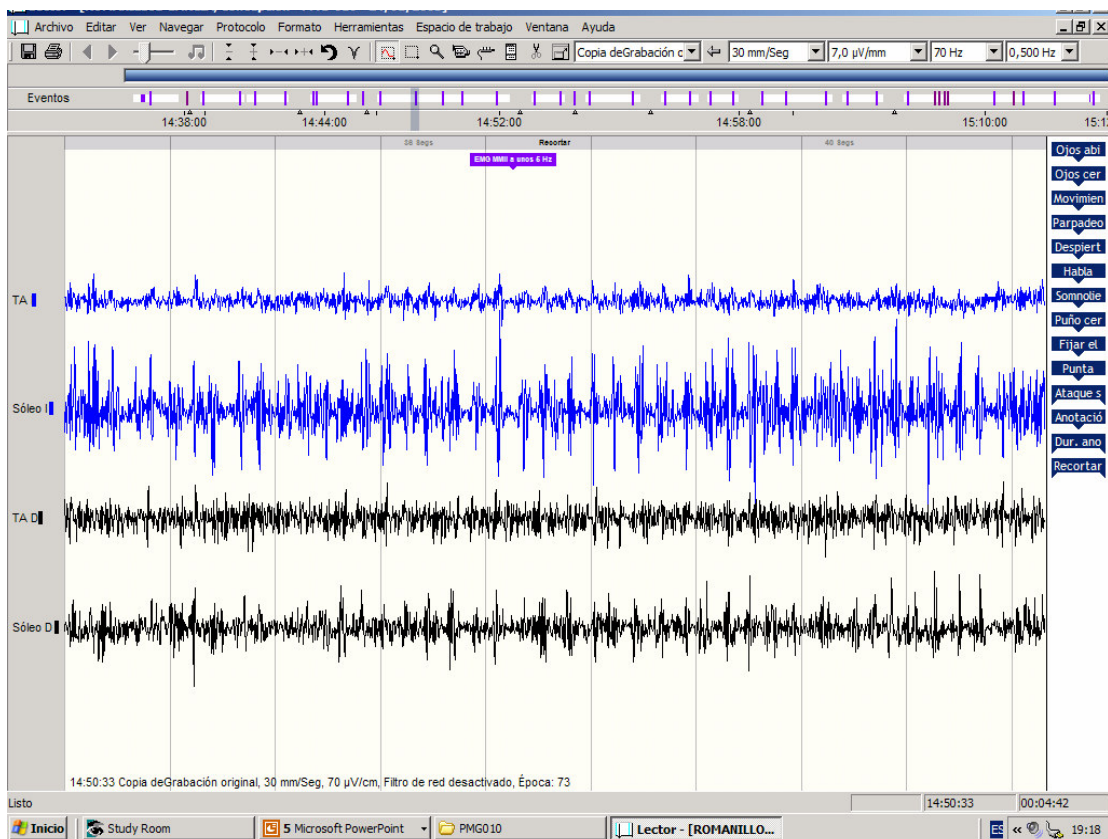


Figura 36. Polimiografía de ambos miembros inferiores durante la bipedestación en un paciente con temblor ortostático secundario. En análisis de frecuencia muestra unas salvas constantes y regulares, alterantes entre sóleo y tibial anterior, a unos 6 Hz.

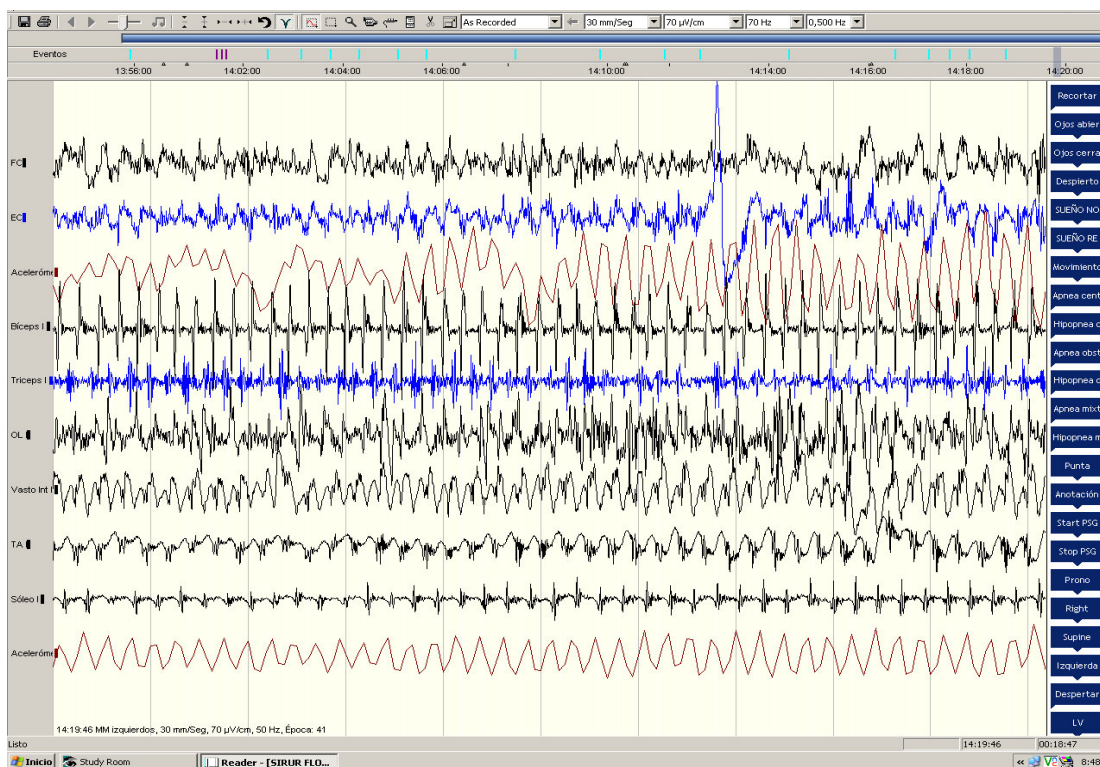


Figura 37. Temblor ortostático secundario a Enfermedad de Parkinson en paciente de 66 años que aún no presentaba ninguna otra clínica extrapiramidal.

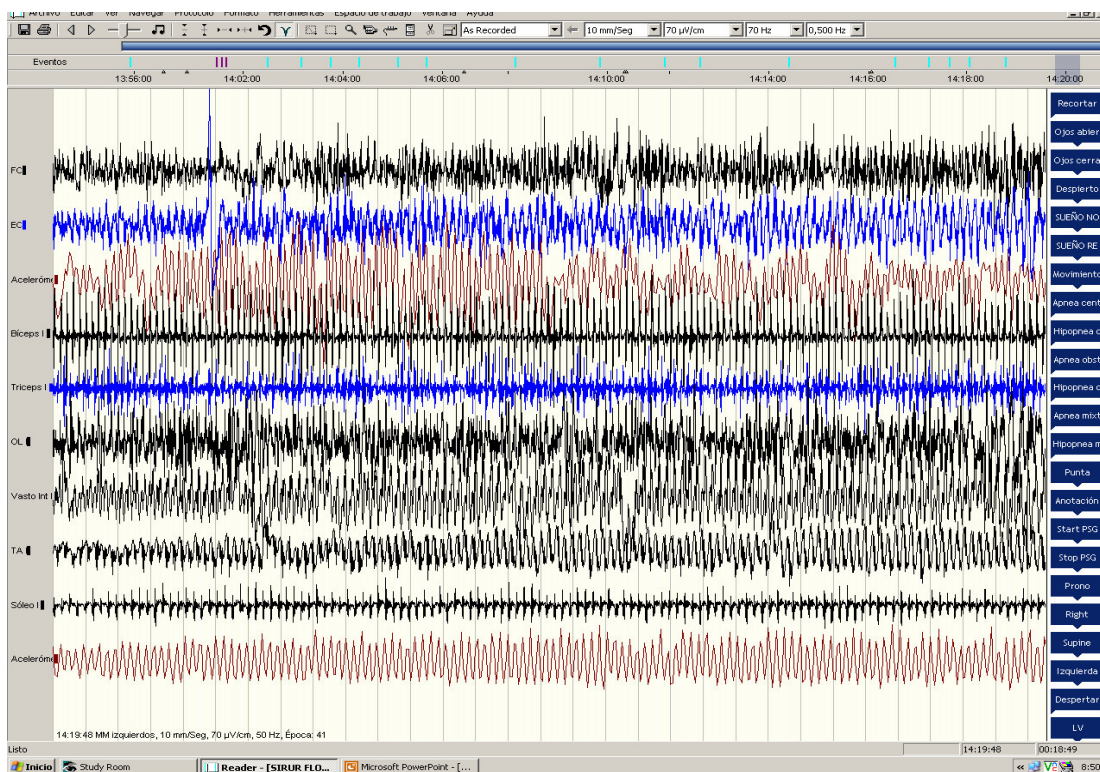


Figura 38. Maniobra posicional en miembros inferiores en el mismo paciente. El análisis de la actividad EMG muestra cómo ambos sóleos batan al doble de la frecuencia de los tibiales anteriores (intercalan una salva muscular más entre cada dos salvas del tibial anterior) (figuras 39 y 40)

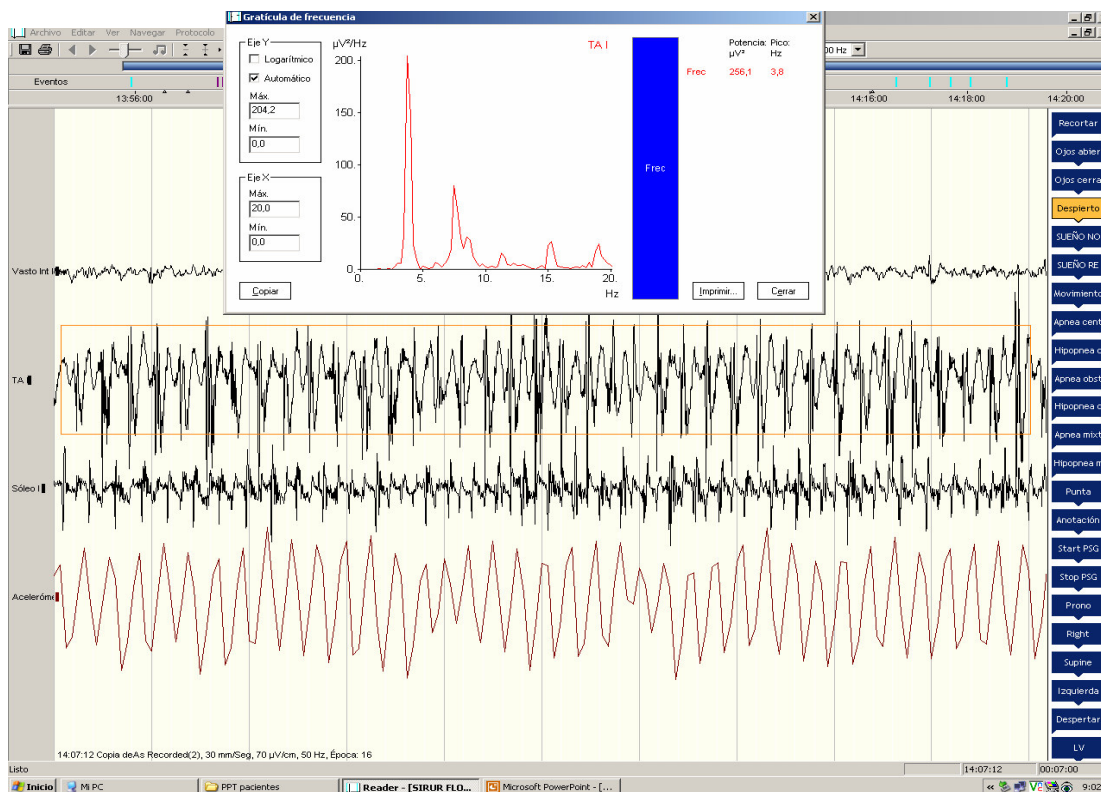


Figura 39. FFT en tibial anterior izquierdo.

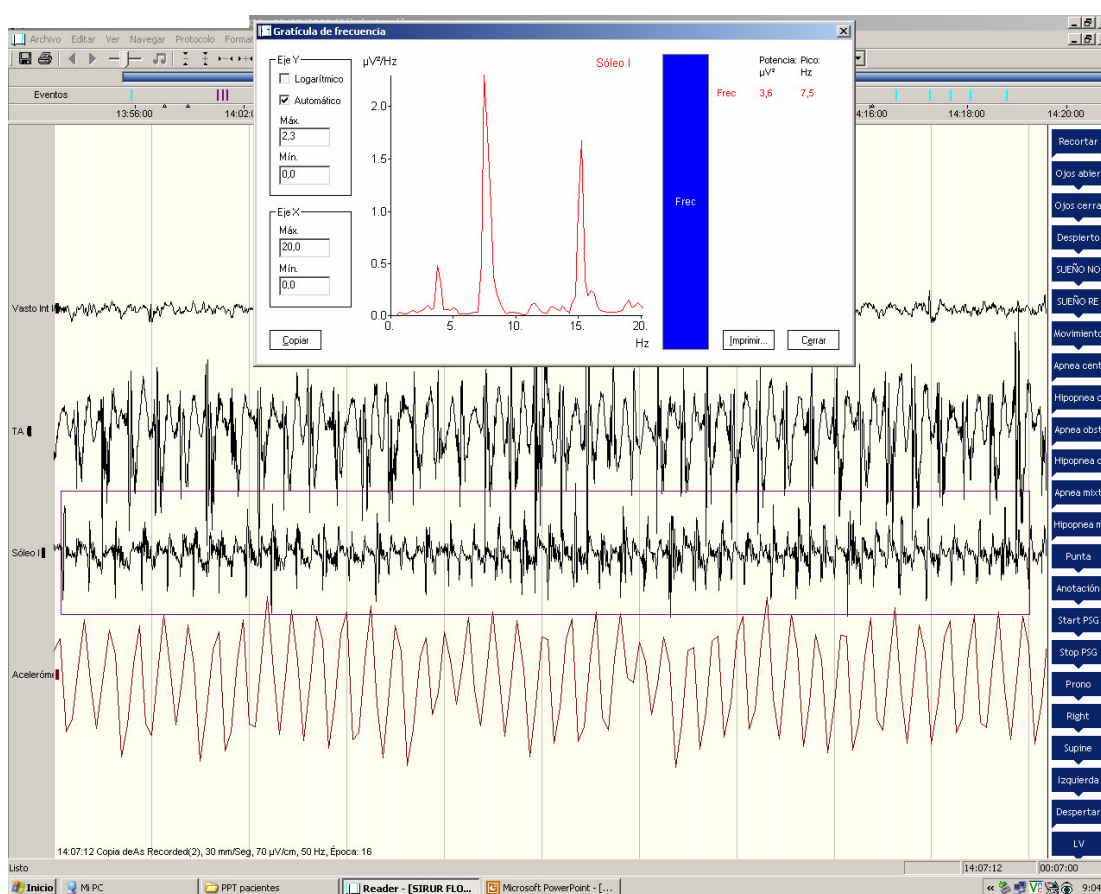


Figura 40. FFT en sóleo izquierdo

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Temblor con la bipedestación

Criterio B: salvas musculares a una frecuencia < 11 Hz

ORTOSTATICO SINTOMÁTICO n casos=7		
Crit A y B	100 (56.6-100)	89.9 (80.5-95)

Tabla 19. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del TO sintomático.

8. Temblor Cerebeloso

El grupo de temblores cerebelosos está constituido por 4 pacientes de 54 años de edad media, con una presencia igual de hombres y mujeres. Es un grupo heterogéneo, con tiempos de evolución muy diversos, en los que la progresión ha sido bastante rápida, en el 75% moderada o media.

La serie incluye dos temblores que han sido etiquetados como ortostáticos secundarios. En uno de los casos el paciente comenzó con temblor en el miembro superior derecho pero tras un año de seguimiento, el temblor posicional independiente y cinético intencional se extendió también al miembro contralateral y a los miembros inferiores, siendo la frecuencia en los miembros inferiores de 2,8 Hz. En los miembros superiores se conserva, actualmente, la asimetría en la amplitud del temblor. Este paciente desarrolló ataxia de la marcha y temblor ortostático durante la bipedestación coincidiendo con la extensión a los miembros inferiores. Muy diferente es el otro caso que presentó un temblor ortostático secundario aislado desde el comienzo y que ha presentado también una progresión rápida. Las características de este paciente son diferentes al resto puesto que el temblor se circunscribe a la bipedestación. Es descrito más ampliamente en la sección de temblores ortostáticos secundarios.

Todos los pacientes, excluido el que acabamos de comentar, presentan un temblor cinético intencional, que es el de mayor amplitud, asociado a un temblor posicional inespecífico, ambos con presencia de salvas musculares de corta duración y alternantes. El patrón alternante no es continuo en uno de los pacientes que presenta segmentos del registro en la maniobra intencional de contracción sincrónica. En uno de los casos, el temblor cinético

intencional era tan importante que aparecía también un leve temblor en reposo. Éste no ha sido contabilizado como un componente propio del temblor cerebeloso, sino como expresión del temblor intencional severo. En todos los casos la asimetría ha sido manifiesta en los comienzos, tendiendo a la bilateralidad lentamente uno de los casos más severos en el que se sospecha un origen paraneoplásico.

La frecuencia media observada ha sido de 3,9 Hz. Cuando se ven involucrados los miembros inferiores en el temblor intencional lo hacen a frecuencia sensiblemente inferior, alcanzando en un caso los 2,8 Hz. En ningún caso el temblor de los pacientes presentaba frecuencias superiores a 4,7 Hz y en todos los casos la oscilación era amplia y afectaba la capacidad de los pacientes de alcanzar un objetivo en la maniobra intencional.

El temblor presenta invariablemente una latencia de aparición mayor de un segundo en las maniobras posicionales.

El sobrepeso no modifica la frecuencia y características del temblor. La distracción cognitiva no induce modificaciones en tres de los cuatro pacientes, e induce un ligero aumento de la amplitud en el otro.

La afectación sobre la vida diaria es importante en todos los pacientes de la serie. En uno de los casos, el de origen paraneoplásico ya comentado, era imposible acción intencional alguna realizada con los miembros superiores. Esta paciente, tras 30 meses de evolución del cuadro, había desarrollado también un temblor de la voz, un fenómeno poco frecuente en el temblor cerebeloso.

En todos los pacientes se objetivan lesiones en las pruebas de imagen en los hemisferios cerebelosos correspondientes excepto en el caso del temblor ortostático aislado, que mostraba únicamente mínimos cambios vermianos.

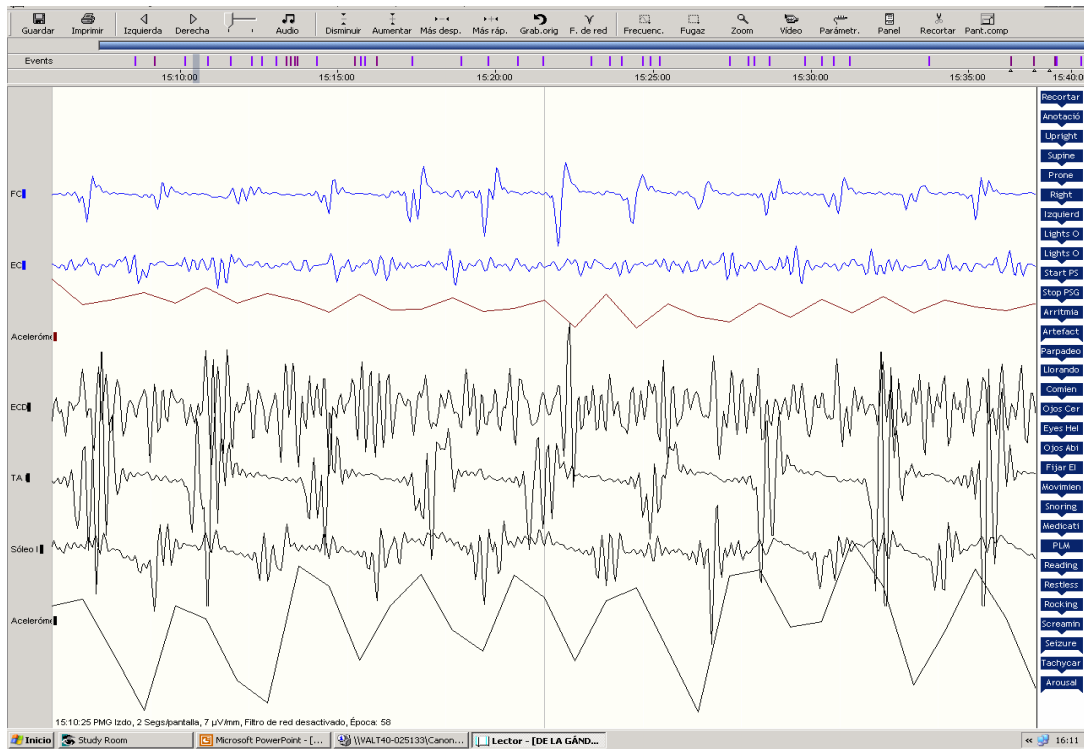


Figura 41. Salvas alternantes a baja frecuencia en el miembro inferior izquierdo durante la maniobra posicional independiente.

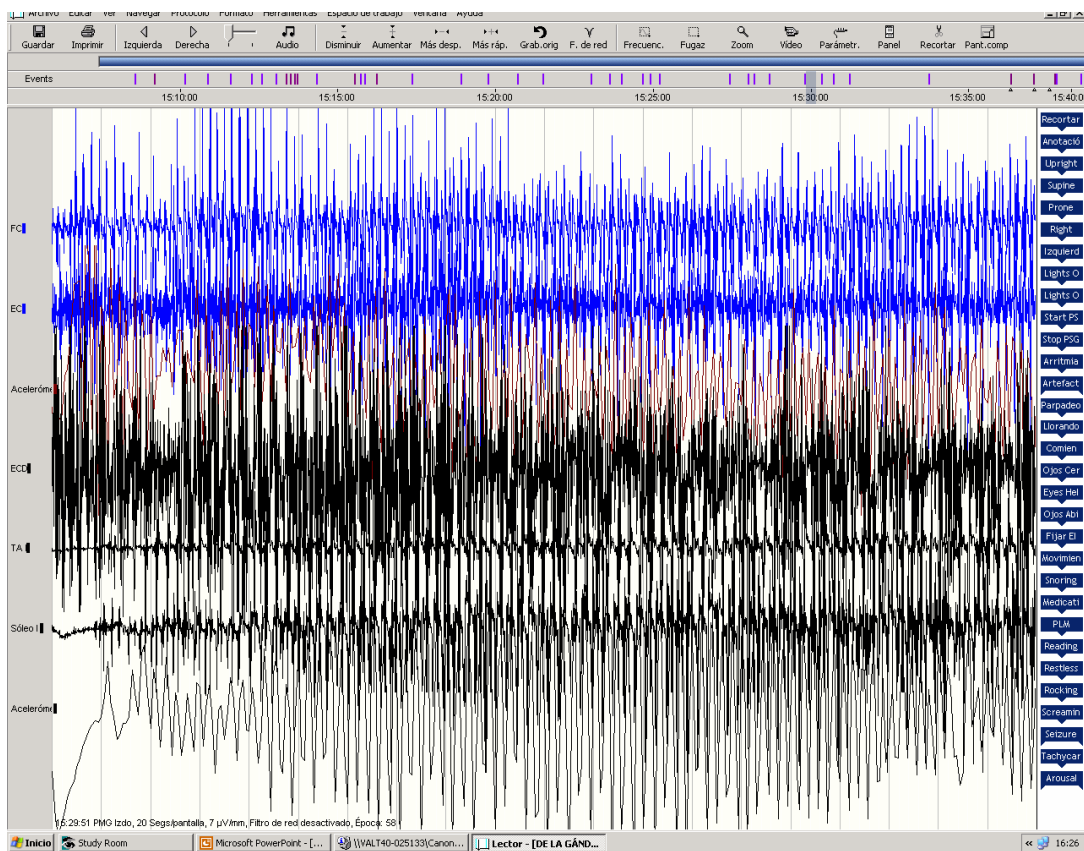


Figura 42. La maniobra de flexo-extensión de las muñecas, induce un aumento de la amplitud del temblor alterante en todos los músculos involucrados.

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Presencia de temblor intencional

Criterio B: Salvas cortas en el electromiograma

CEREBELOSO n casos=4		
Crit A y B	75 (30.1-95.4)	100 (88.3-100)

Tabla 20. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del temblor cerebeloso

9. Temblor de Holmes

Se han encontrado 3 pacientes con temblor de Holmes. Se trata de tres pacientes con un origen claro del trastorno del movimiento. El primero es una hemorragia mesencéfalo-protuberancial, el segundo una encefalopatía postanóxica, con lesiones en el tronco del encéfalo y el tercero un proceso extraaxial quístico en el ángulo pontocerebeloso derecho.

Una característica común y excepcional de estos pacientes es la latencia de aparición del cuadro, que es de entre 3 semanas y 3 meses en todos los casos, desde el comienzo de la lesión del sistema nervioso central. En uno de los casos el temblor progresó de forma muy rápida hacia la gravedad, lo que es también una forma de presentación muy singular comparado con el resto de los temblores.

Dos de los tres pacientes presentan temblor en reposo y los tres un temblor posicional independiente a frecuencia similar al temblor cinético intencional, que predomina en el cuadro (Figura 42). La frecuencia del acelerómetro y de las salvas es invariablemente, en todos los temblores, de entre 4 y 4,5 Hz, excepto el temblor posicional independiente de pequeña amplitud de la paciente de 71 años, cuyo análisis de frecuencia mostraba un pico claro a 6 Hz. Cuando el temblor afecta a un miembro, en todos los casos se trató de un temblor alternante que involucraba a la musculatura proximal. El análisis off-line de la polimiografía permite identificar unas salvas musculares de duración mayor a 200 ms.

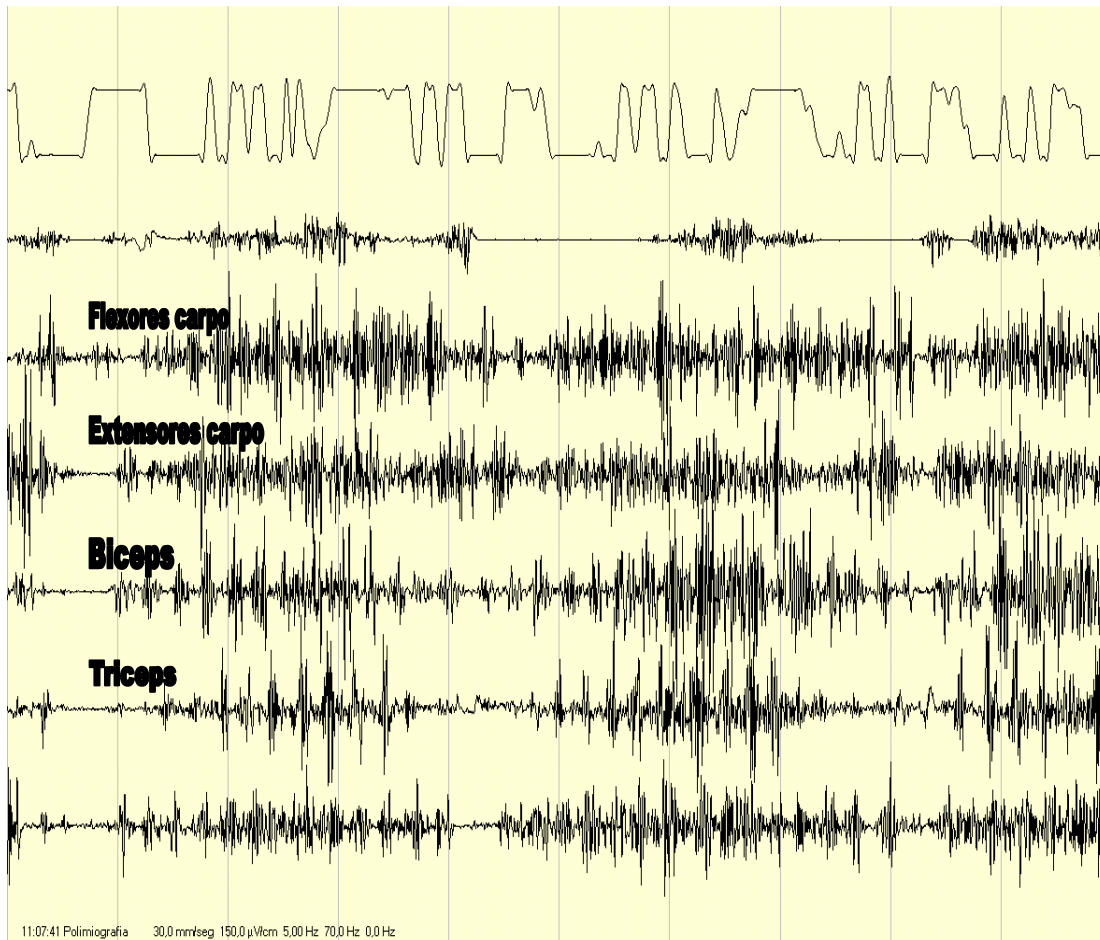


Figura 43. Acción intencional. Bíceps y Tríceps derechos en un patrón alternante a 4,0 Hz. Mediante el acelerómetro (canal superior) puede observarse cómo el patrón alternante se produce cuando el movimiento está alcanzado su objetivo.

El comienzo del cuadro fue en dos de los casos cefálico con extensión posterior a uno de los miembros superiores. El tercer caso es un temblor de comienzo de los miembros derechos que progresa en amplitud levemente, pero no experimenta modificaciones en la extensión topográfica.

Uno de los pacientes, de 34 años de edad, que había presentado una hemorragia troncoencefálica presentaba secuelas de hemiparesia izquierda residual, oftalmoparesia, leve ataxia y disartria. El temblor comenzó con una latencia de 2-3 semanas y es el caso de progresión más rápida.

El estudio neurofisiológico muestra salvas musculares largas, patrón alternante y temblor de predominio proximal de reposo, posicional e intencional, muy incapacitante, a 4,5 Hz.

A pesar de la total regularidad de las salvas se realizó un estudio de promediación retrógrada, también por la sospecha de mioclonías asociadas en el cuadro. Se seleccionó el trigger de la musculatura intrínseca de la mano, fuertemente involucrada, sin encontrarse correlación en las derivaciones centrales contralaterales.

Uno de los pacientes, una mujer de 71 años presentó, en la evolución del cuadro temblor vocal y disfagia.

Se realizó estudio del arco trigémino-facial, mediante estimulación de ambos nervios supraorbitarios y registro en orbicular de los ojos (reflejo oculopalpebral) en dos de los pacientes. En uno de ellos, se observó un aumento de la latencia del componente R2 ipsilateral, con R2 con estímulo contralateral normal y R1 ipsilateral normal (Figura 43). Estos hallazgos demuestran una alteración en las conexiones trigémino-faciales a nivel de la protuberancia.

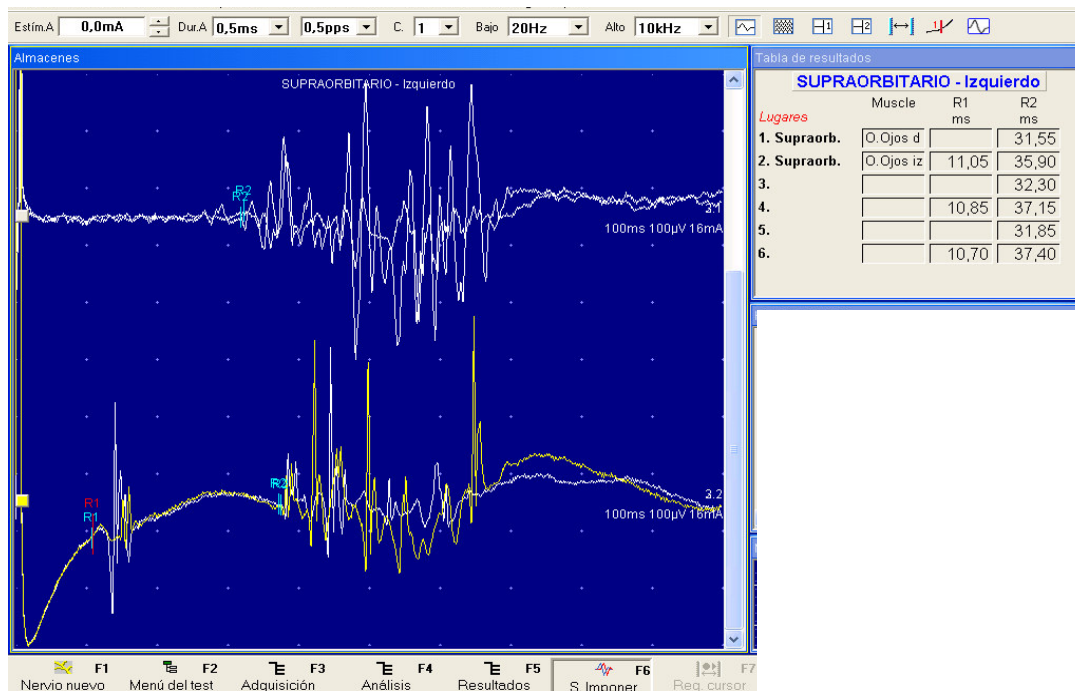


Figura 44. Aumento de la latencia de R2 en el reflejo oculopalpebral en un paciente con temblor de Holmes

Se realizaron potenciales evocados somatosensoriales de ambos medianos y tibiales posteriores, según el método referido anteriormente, en los mismos dos pacientes en los que se realizó el reflejo oculopalpebral, sin encontrarse cambios significativos.

En el paciente con la encefalopatía postanóxica se realizó estimulación magnética transcraneal con registro en tibial anterior de ambos miembros inferiores y primer interóseo dorsal de ambos miembros superiores. Los tiempos de conducción motora central se encontraron dentro de la normalidad en todos los casos.

En todos los casos la afectación de la vida diaria es muy importante en todas las esferas, especialmente la escritura. La afectación psicosocial es también severa

Los criterios más específicos para la discriminación de este temblor son los siguientes:

Criterio A: Temblor intencional

Criterio B: Lesión mesencefálica demostrada

Criterio C: Salvas regulares alternantes > 0,1 segundos

El escaso número de casos de la serie no permite hallar en este caso la sensibilidad y especificidad de la aplicación de los criterios. En cualquier caso el diagnóstico diferencial se limita en la mayor parte de los casos a su diferenciación con el temblor cerebeloso. La existencia de una lesión estructural documentada en la mayor parte de los pacientes elimina las dudas diagnósticas.

10. Temblor Secundario a Fármacos

Se han obtenido 8 pacientes con temblor secundario a fármacos. Este grupo presenta características muy heterogéneas dado que el tipo de temblor desencadenado pertenece a distintos grupos sindrómicos en cada caso.

Dos de ellos son del tipo fisiológico exacerbado, cuatro de tipo parkinsoniano y dos ortostáticos (uno de ellos exclusivamente ortostático), comentados en el apartado de ortostáticos sintomáticos.

Respecto a los pacientes con temblor del tipo fisiológico exacerbado, se trata de dos pacientes de edad avanzada de 61 y 78 años respectivamente. Ambos presentaron un curso

lentamente progresivo del cuadro que remitió tras la retirada de los fármacos desencadenantes. En el primer caso el temblor era posicional independiente y cinético isométrico y comenzó exclusivamente en el miembro superior izquierdo. En el segundo era posicional independiente, también con la particularidad de un comienzo en el miembro superior derecho, que más tarde se hizo bilateral, aunque asimétrico.

En el caso de temblor de los miembros superiores se objetivó la típica disminución de la frecuencia mayor a 1 Hz con la aplicación del sobrepeso. La frecuencia observada fue de 5 y 6 Hz respectivamente y la latencia de aparición menor a 1 segundo en ambos casos, tras la adopción de la maniobra posicional. La afectación de la vida diaria de estos pacientes es escasa, como sucede en el temblor fisiológico exacerbado producido en otros contextos.

Respecto a los pacientes con temblor parkinsoniano, se trata de 4 pacientes de entre 55 y 61 años de edad, todos mujeres, que presentaron el cuadro tras la administración prolongada de alguno de los siguientes fármacos: haloperidol, levomepromazina, veraliprida y domperidona. Todos presentaron temblor en reposo y patrón de reclutamiento alternante, así como aumento de la amplitud con la distracción cognitiva y una latencia de la aparición del temblor mayor a 1 segundo. En todos los pacientes el temblor disminuyó tras la retirada del fármaco pero en ninguno desapareció completamente, especialmente en el caso de la veraliprida que tras 22 meses de seguimiento tras la retirada presenta temblor en la barbilla, cara y dedos de amplitud media, además de otros síntomas extrapiramidales.

La afectación de la vida diaria es baja, aunque mayor que el grupo anterior. Lo más destacado es la importante afectación psicosocial percibida por el paciente. Los temblores ortostáticos secundarios a fármacos son comentados en el apartado correspondiente a los temblores ortostáticos secundarios.

En todos los casos se observa una secuencia temporal típica. El temblor aparece tras un periodo de administración del fármaco y progresa lentamente hasta alcanzar típicamente un punto en el que ya no evoluciona; tras la retirada del fármaco se objetivó mejoría en todos los casos.

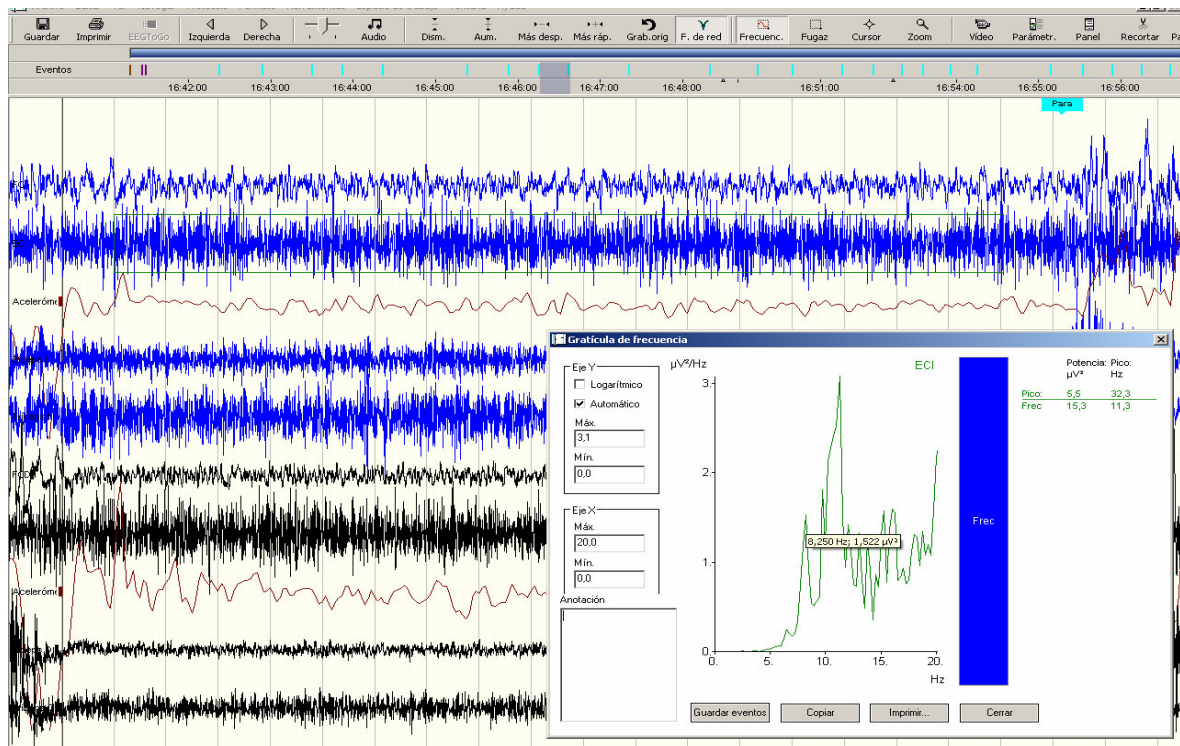


Figura 45. Temblor secundario a fármacos de características similares al fisiológico exacerbado. La maniobra posicional muestra un análisis de frecuencia en extensor común de los dedos derecho, con dos picos a 8,2 y 12,2 Hz respectivamente, típico de este tipo de temblor

11. Temblor Psicógeno

Se han podido describir 9 pacientes con temblor psicógeno, de los cuales tres son varones y seis mujeres.

Dos de los casos presentaron temblor ortostático. En uno de ellos era el síntoma principal del cuadro y la forma de presentación, afectando también a la marcha, que era prácticamente imposible por la sensación de inestabilidad, aunque la paciente no llegaba a caerse. El cuadro fue de comienzo subagudo y en relación con un acontecimiento vital reciente. El otro caso presentó el temblor ortostático tras la extensión de un cuadro que había comenzado en los miembros inferiores. Ambos han sido tomados en consideración también entre los temblores ortostáticos secundarios.

La edad media de aparición del temblor es baja, de 38 años, sólo similar a la del temblor Fisiológico Exacerbado. Este temblor aparece en un espectro amplio de posiciones. Dos de los pacientes los presentaban en reposo, asociado al posicional independiente y en uno de los

casos a cinético intencional. Éste último temblor se observa también en otro paciente que presentaba temblor ortostático y posicional independiente. Otro paciente presenta exclusivamente un temblor cinético isométrico. El resto son temblores mayoritariamente posturales inespecíficos, en un caso asociado a cinético intencional, con la única excepción del otro ortostático ya comentado.

En cuanto a la topografía es también diversa, destacando la presencia de dos temblores cefálicos en la serie, de los cuales uno fue la forma de presentación del cuadro, desde el primer momento con una amplitud importante. Este paciente es uno de los primeros analizados en el estudio y hemos tenido oportunidad de revisarlo en varias ocasiones observándose la ausencia de progresión y de extensión a otros territorios.

Los lugares de comienzo son muy diversos: cabeza, miembro inferior izquierdo, ambos miembros superiores, miembros derechos, mano derecha y ambas manos, siendo esta última presentación la única que se repite, hasta en tres pacientes. La extensión a otros territorios con el paso del tiempo es excepcional.

Entre los datos más característicos están los de comienzo y evolución. El 66% de los pacientes presentan un comienzo agudo del cuadro, en ocasiones súbito. Este es un dato que no se observa en ningún otro temblor de la serie y constituye uno de los rasgos que le caracteriza. También la progresión en amplitud tiende a ser alta, con un 66% de los pacientes con progresión moderada o media, que es la más alta de las registradas entre todos los temblores.

Respecto a la comorbilidad en estos pacientes, llama la atención que el 77% presentaban antecedentes psiquiátricos y medicación para su tratamiento, entre los que se encuentran ansiolíticos y antidepresivos con más frecuencia y neurolépticos en dos de los casos.

En uno de los casos existe un antecedente traumático cervical que lleva también aparejada una fuerte reacción emocional. Los datos de la anamnesis revelan diversas situaciones de alta tensión emocional y acumulación de acontecimientos vitales en el 66% de los casos.

Cabe destacar la fuerte repercusión sobre las actividades de la vida diaria del temblor en estos pacientes y, sobre todo, la repercusión psicosocial percibida por el paciente que es de 3,1 de media, la más alta de toda la serie. El temblor es mayoritariamente de alta frecuencia aunque sólo ha sido posible identificar un pico estable de la frecuencia en uno de los casos, a

6,5 Hz. El resto de los pacientes no presentan una estabilidad relevante en el análisis de frecuencia del acelerómetro.

La distracción cognitiva o las maniobras de sugestión indujeron la desaparición del temblor en el 55% de los pacientes. En otro 22% estas maniobras produjeron un aumento de la amplitud. En dos de los pacientes se observó también la desaparición del temblor con la realización de un movimiento alternante de forma voluntaria con un miembro no afectado, pero en el resto de los pacientes esta exploración no indujo modificaciones. El sobrepeso induce una disminución franca de la amplitud y frecuencia en uno de los casos y la desaparición del temblor en otro. Es completamente específico de este temblor la positividad a la maniobra de coactivación, que se ha observado en el 33% de los casos.

En definitiva, se trata de un temblor heterogéneo que, al mismo tiempo, presenta algunas características muy específicas que permiten su diferenciación del resto de los temblores de la clasificación.

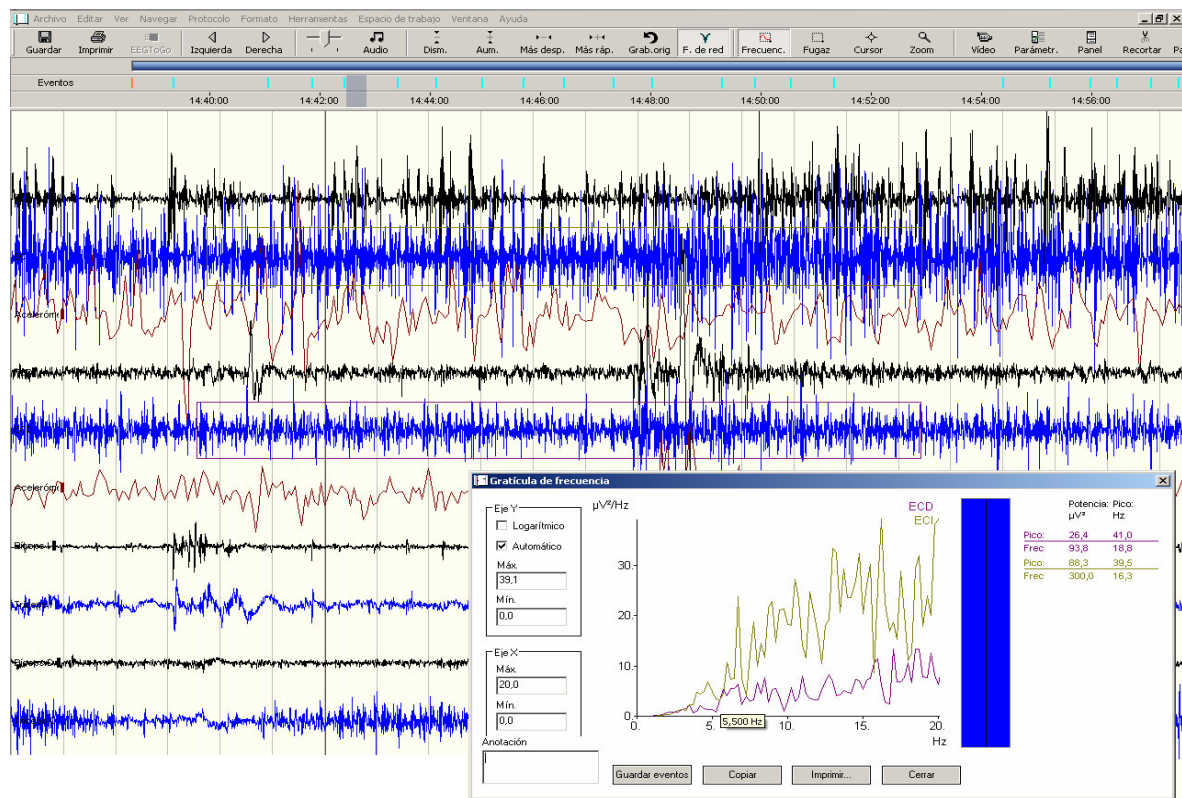


Figura 46: Varón de 27 años con temblor posicional inespecífico de gran amplitud en ambos miembros superiores, de aparición subaguda y 8 meses de evolución. El análisis de frecuencia muestra la variabilidad del ritmo de las salvas musculares.

Se evalúa la sensibilidad y especificidad aplicando los siguientes criterios:

Criterio A: Comienzo súbito del temblor

Criterio B: No progresión en amplitud ni extensión

Criterio C: Fenómeno de Coactivación

Criterio D: Frecuencia variable

Criterio E: Desaparición con la distracción cognitiva/sugestión

Estudio con los 5 criterios

Estudio con 4 criterios: A, B, D y E

Estudio con 3 criterios: A, D y E

PSICÓGENO n casos=9		
5 crit: sum \geq 4	10 IC 95 (1.8-40.4)	100 IC 95 (94.3-100)
4 crit: sum \geq 4	10 IC 95 (1.8-40.4)	100 IC 95 (94.3-100)
4 crit: sum \geq 3	30 IC 95 (10.8-60.3)	100 IC 95 (94.3-100)
3 crit: sum \geq 3	20 IC 95 (5.7-51)	100 IC 95 (94.3-100)

Tabla 21. Sensibilidad y Especificidad tras aplicar los criterios del temblor psicógeno.

12. Temblores de origen desconocido y otros trastornos del movimiento

No todos los pacientes enviados para estudio del temblor o las mioclonías han podido ser etiquetados como tales.

Además de los dos pacientes que no presentaban ningún trastorno del movimiento en el momento de la consulta que no han sido, obviamente, incluidos en el estudio, se han evaluado cinco pacientes que resultaron diagnosticados de otro trastorno del movimiento, y otros dos que, aunque presentaron oscilaciones rítmicas que sugiriesen la presencia de un temblor, no pudieron ser etiquetados como tales y se informaron respectivamente como “oscilación rítmica axial, no temblor” y “temblor proximal del miembro superior derecho de origen desconocido”. A continuación comentamos brevemente los resultados observados en estos pacientes:

Los cinco pacientes que resultaron en otro diagnóstico están incluidos en el estudio porque vinieron a realizar la exploración con la sospecha diagnóstica de temblor o de mioclonías.

Fueron etiquetados como “disonía”, y “disonía + blefaroespasma” dos pacientes enviados con sospecha de temblor en uno de los miembros superiores y de “Espasmo hemifacial”, “Movimientos periódicos de las piernas” y “Blefaroespasma + tartamudeo” los otros tres pacientes que presentaban sospecha de mioclonías.

Respecto a los pacientes con disonía, el estudio se limitó a un registro electromiográfico que objetivó y cuantificó la presencia de contracción tónica en la musculatura involucrada, sin realizarse mayores investigaciones.

En los casos de afectación del territorio craneal se realizó estudio del nervio facial y reflejo oculopalpebral. En uno de los casos, etiquetado de espasmo hemifacial, existía antecedente de lesión del nervio facial antigua y se observaron datos de reinervación aberrante “en masa” en el territorio de ese nervio facial y presencia del componente R1 en el reflejo oculopalpebral en orbicular de los labios, con estímulo en el nervio supraorbitario ipsilateral.

En el paciente etiquetado de movimiento periódico de las piernas se realizó un polisomnograma nocturno, con monitorización videográfica, obteniéndose una alta incidencia de contracciones de 0,5-1,5 segundos de ambos tibiales durante la noche, de forma alternante y rítmica cada 20-30 segundos (Figura 49). Este movimiento inducía una parcial desestructuración del sueño lo que se relacionó con el dato recogido previamente en la anamnesis de somnolencia. La particularidad de este paciente fue la presencia de movimientos periódicos también en los miembros superiores.

Respecto a los dos pacientes etiquetados de temblor de origen desconocido, se trata por un lado, de un paciente de 80 años con historia de 3 años de evolución de bipedestación y marcha interferida severamente por una oscilación rítmica de ambas piernas, flexión-extensión de las rodillas, que aparecía de forma irregular y anárquica. Durante el decúbito supino, en relajación completa, el paciente no presentaba movimientos anormales. En sedestación y bipedestación y también durante la exploración previa, en decúbito, cuando realizaba cualquier maniobra de mantenimiento postural de los miembros inferiores se observaban salvas de movimientos involuntarios, que aparecían irregularmente y en periodos entrecortados de 1-4 segundos de duración, que consistían en una oscilación rítmica de los miembros inferiores y superiores, de predominio proximal, a 7-7,5 Hz (Figura 47). En los miembros inferiores, donde era más amplia esta oscilación, el movimiento se producía en

abducción-adducción y flexión-extensión. Esta oscilación se acompañaba de una contracción muscular en los músculos explorados de frecuencia irregular que se encontraba en relación con la respuesta al movimiento involuntario. La amplitud de las oscilaciones era variable. Cuando se producía en el mantenimiento postural de los miembros seguía un patrón similar en cada una de ellas que consistía en una amplitud ascendente inicial, seguida de una fase estable y que terminaba con una disminución rápida y progresiva de la amplitud hasta su desaparición. Durante la bipedestación, estas oscilaciones en salvas, provocaban una falta de estabilidad del paciente. Al comienzo de cada salva, el paciente tenía la sensación de pérdida de tono (no objetivada en el EMG), aunque no se producían caídas. En ocasiones, la inestabilidad obligaba al paciente a sentarse para evitar perder el equilibrio. Se realizó monitorización EEG y se analizaron con detalle los segundos que anteceden a cada una de las salvas de oscilación de los miembros, sin observarse cambios significativos.

Por otro lado, se estudió también a una paciente de 20 años, con historia de temblor del miembro superior derecho de predominio proximal, de 3 años de evolución de intensidad progresiva, que era en el momento del estudio de grado moderado. En reposo absoluto, con ambos miembros superiores apoyados sobre los brazos de la silla, no se registraron movimientos anormales.

El mantenimiento postural de ambas manos, con los brazos apoyados sobre la silla, inducía la aparición de un temblor que, clínicamente, se describió como un movimiento del miembro superior derecho en elevación del hombro, flexión del codo y pronación del antebrazo. La monitorización acelerométrica del codo y la articulación metacarpofalángica derecha mostraban una oscilación constante a 4,5 Hz. El mantenimiento postural de los brazos extendidos frente al pecho, inducía la aparición, con una latencia de 1 segundo aproximadamente, de un temblor que se objetivaba en los dos acelerómetros con un comportamiento idéntico. El análisis de frecuencia mostraba un pico claramente diferenciado y constante a 4 Hz. La monitorización EMG mostraba picos de frecuencia en los flexores del carpo derechos a unos 4,5 Hz, y a 4 Hz en deltoides y pectoral mayor. El mantenimiento postural con los brazos en abducción, formando 90° con el tronco, mostraba, de nuevo, un pico de frecuencia a 4-5 Hz en el acelerómetro, y salvas musculares en flexores y extensores del carpo y deltoides a 4,7 Hz. En todas estas posiciones los músculos bíceps y tríceps no mostraban salvas de contracción rítmica. Durante la distracción cognitiva, con ambos brazos extendidos frente al pecho, no se observaron modificaciones excepto un leve aumento de la amplitud y la participación de los músculos bíceps y tríceps con una

frecuencia de las salvas de 4,7 Hz. Durante la acción cinética inespecífica no se observaron movimientos anormales. La acción postural, con los brazos extendidos hacia delante, frente al pecho, con sobrepeso de 1000 g sobre el dorso de las manos no provocaba modificaciones en el componente de 4 Hz del registro EMG ni del acelerométrico.

No se ha realizado seguimiento neurofisiológico de este temblor aún, pero conocemos de su persistencia por las exploraciones clínicas que realiza habitualmente en la consulta de neurología. Se origen es desconocido.

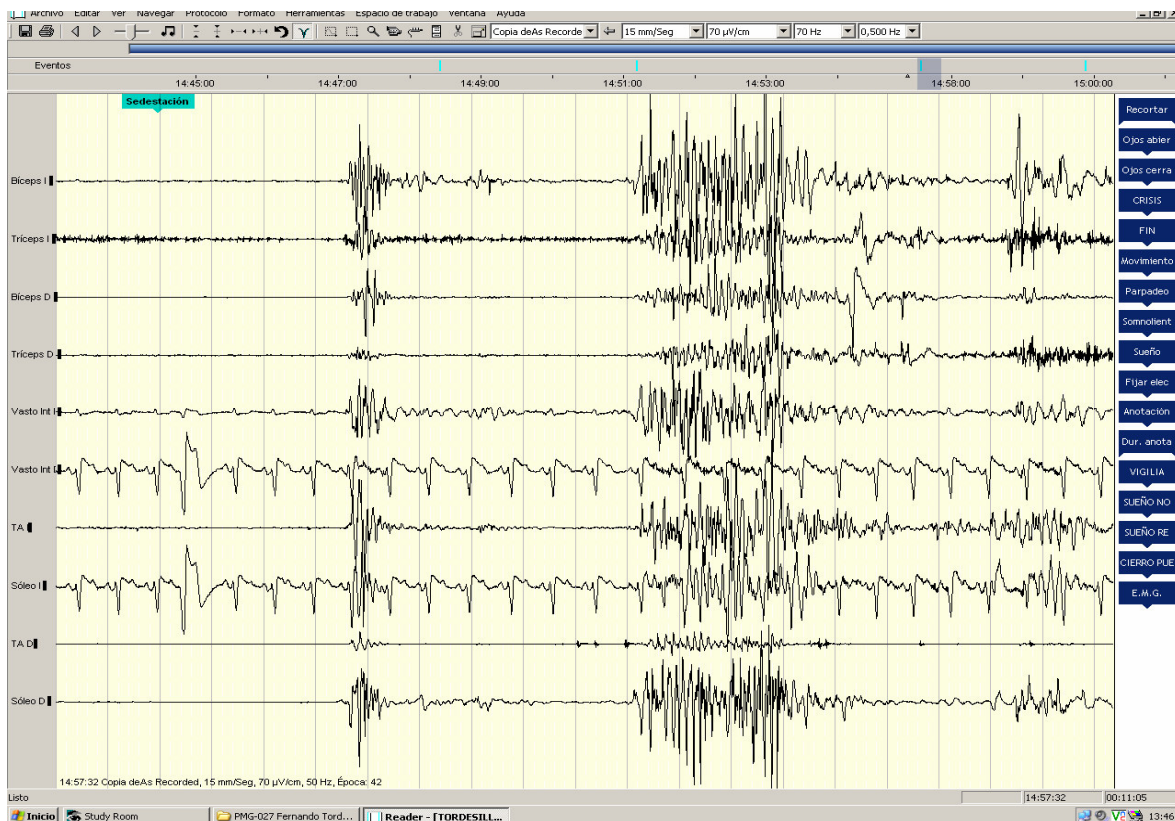


Figura 47. Oscilación rítmica no temblor: Salvas musculares largas a unos 6,3-7 Hz en sedestación, espontáneas.

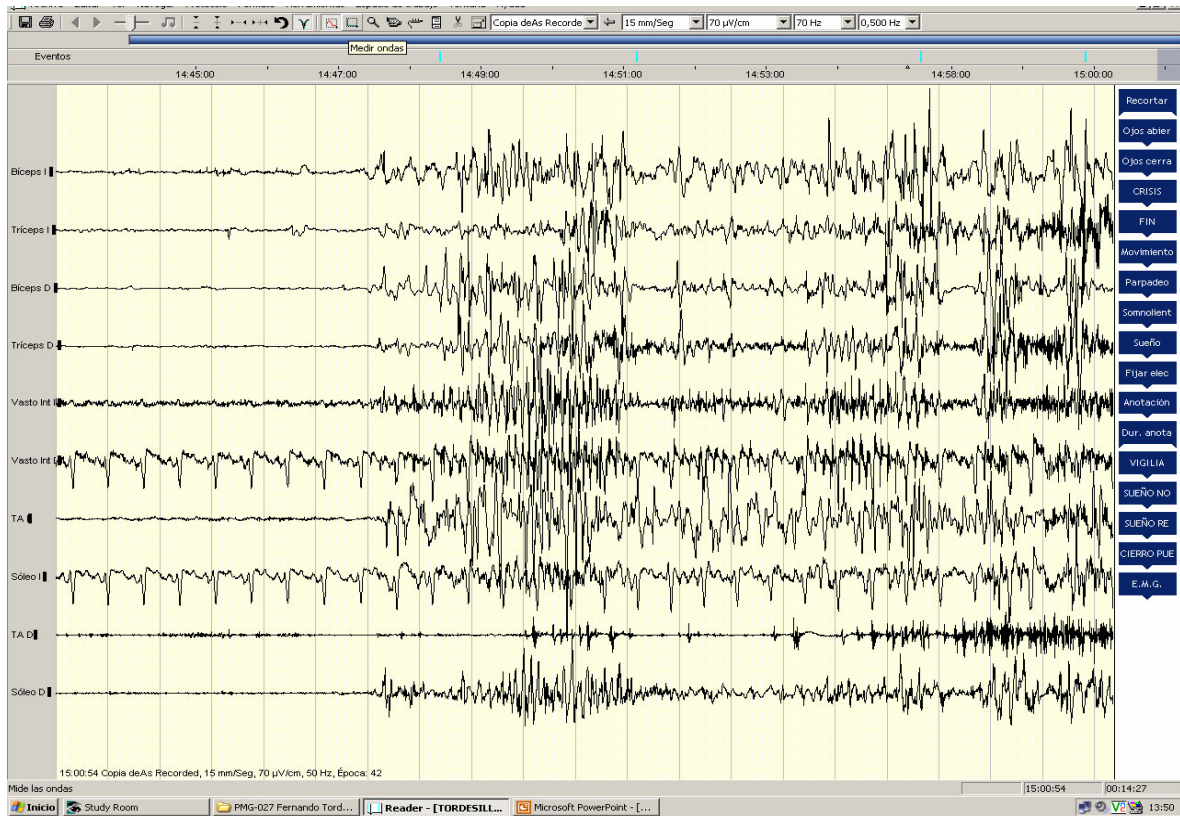


Figura 48. Bipedestación en el mismo paciente.



Figura 49. Movimientos periódicos de las piernas durante la fase 2 NREM.

13. Estudios de monitorización terapéutica

Varios de los pacientes explorados, seguían tratamiento farmacológico y se requirió una evaluación precisa de las características del temblor en el momento concreto en el que se exploraron, con el propósito de evaluar su evolución en un futuro. En un único paciente, una mujer que presenta temblor esencial de 24 años de evolución, de características muy incapacitantes para las actividades de la vida diaria y que incluía temblor en reposo y cinético intencional se realizaron estudios polimiográficos con evaluación precisa de las amplitudes antes y después del tratamiento con toxina botulínica.

Se realizó un estudio basal en el que se realizaron las maniobras habituales de evaluación del temblor esencial, incluidas la exploración en las distintas posiciones, la distracción cognitiva y el sobrepeso, confirmándose el diagnóstico sindrómico. Presentaba temblor sincrónico en la musculatura flexora y extensora de ambos antebrazos con un pico invariable de frecuencia a 5,3 Hz bilateral y una amplitud media del acelerómetro de $5 \cdot 10^7 \mu V^2$ en el miembro superior derecho y $3,2 \cdot 10^5 \mu V^2$ en el izquierdo.

Se realizó una evaluación de control del tratamiento con toxina botulínica sobre la musculatura extensora de ambos antebrazos. Durante la inspección se observó, como efecto adverso no deseado una debilidad de la extensión de los dedos de ambas manos, especialmente el dedo III de la mano derecha. Respecto a la evaluación de la repercusión sobre la oscilación se observó una reducción de la amplitud del 70% en el miembro superior derecho y del 55% en el izquierdo, que era congruente con una percepción de mejoría clínica por parte de la paciente y una disminución de la escala de amplitud en la exploración clínica desde 3 a 1.

4.3. Resultados según la tipología de las mioclonías

Se han realizado estudio a nueve pacientes con sospecha de mioclonías.

En esta serie de pacientes, se presentan tres casos de mioclonías abdominales que fueron analizadas en profundidad mediante estudios neurofisiológicos, publicados todos ellos de forma independiente en la *Revista de Neurología*, otros dos propioespinales que afectaban a los glúteos y al abdomen más el miembro inferior izquierdo, respectivamente, éste último

presentado como póster en la reunión internacional de la Sociedad de Trastornos del Movimiento de este verano en San Francisco y, finalmente, otros tres etiquetados de mioclonías de origen cortical, en base a los hallazgos neurofisiológicos. Una paciente fue diagnosticada de mioclonías psicógenas, en el contexto de presencia de otros trastornos del movimiento poco sistematizados de similar etiología.

Los casos de mioclonías corticales son tres varones jóvenes, de 14, 16 y 34 años respectivamente.

El paciente de 16 años presentaba una encefalopatía por infección rubeólica durante la vida fetal, asociada a varias de las anomalías características de este cuadro, malformaciones cardíacas, ceguera, microcefalia, retraso mental y sordomudez. Con el avance del desarrollo el paciente presentaba una coordinación motora aceptable, pero habían aparecido en los últimos años movimientos súbitos y dispersos de las manos y de los miembros inferiores, que en ocasiones le producían lesiones o dañaban a terceras persona. Al asociarse a un trastorno comportamental agresivo, se plantea el diagnóstico diferencial de los movimientos, sospechándose la presencia de mioclonías corticales.

Se encontró correlación electroencefalográfica en las derivaciones centrales del electroencefalograma y las salvas mioclónicas en ambos brazos, así como durante la promediación retrógrada en la derivación C3'-Cz 110 ms previos al potencial de unidad motora registrado en extensor común de los dedos derecho. También se pudo identificar la presencia ocasional de mioclonías negativas a este nivel (Figura 52). No se obtuvo respuesta en los potenciales evocados somatosensoriales de ambos nervios tibiales posteriores y se observó una respuesta cortical aumentada con estímulo en mediano derecho.

El paciente de 14 años, presentaba historia de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas esporádicas que habían comenzado 2 años antes y de dos episodios breves que impresionaban de crisis de ausencia en el mismo periodo. Presentaba sacudidas súbitas que involucraban ambos miembros superiores, que se producían casi exclusivamente al despertar del sueño, aunque ocasionalmente aparecían en vigilia durante el resto del día.

El EEG con monitorización de los músculos extensores del carpo y ambos bíceps demostró la presencia de salvas generalizadas de polipunta-onda de 1-2 segundos de duración, coincidentes con las salvas musculares.

El paciente de 34 años fue traído al servicio tras permanecer en la UVI durante 72 días por un cuadro de asfixia súbita por atragantamiento que se sospechó que pudo mantenerse durante unos 7 minutos, que requirió maniobras de RCP extrahospitalarias. Además del estado de disminución del nivel de conciencia, predominaba en el cuadro la presencia de contracciones musculares súbitas y dispersas, de presentación anárquica e irregular y constantes. El EEG mostraba signos de afectación cerebral generalizada y la presencia de puntas y polipuntas coincidiendo con estos fenómenos. Se observó también una respuesta positiva a los estímulos auditivos, que desencadenaban los movimientos.

Las mioclonías abdominales se han observado en tres pacientes, que fueron tratados con toxina botulínica y los otros dos casos son de mioclonías propioespinales en abdomen + miembro inferior izquierdo en uno y de mioclonías en ambos glúteos en el otro. Una mujer de 65 años, intervenida 2 años antes de parálisis diafragmática izquierda, presentaba desde hacía 2 meses, mioclonías abdominales. La RM craneal y medular no mostraba alteraciones. La promediación retrógrada no mostró actividad cortical, mientras que monitorización con electromiografía de superficie mostraba mioclonías regulares a una frecuencia pseudorrítmica de aproximadamente 1 mioclonía cada 7 segundos, localizadas de forma bilateral en ambos músculos rectos abdominales. Un varón de 29 años que presentaba, desde dos meses antes, contracciones involuntarias en la pared abdominal, con un ruido respiratorio asociado. Las contracciones fluctuaban en número, desde algunas muy esporádicas hasta varios cientos al día. Aumentaban al sentarse o pararse y desaparecían durante el sueño. El estado producía una importante afectación de la vida diaria, por ejemplo para conducir y acudir al trabajo, dado que el paciente pasaba la mayor parte de su jornada laboral en la posición de sentado. El examen físico reveló la presencia de movimientos anormales, arrítmicos, que afectaban a la pared abdominal anterior, provocando la flexión anterior del tronco. Los movimientos se asociaban con frecuencia a un sonido fónico monótono. La monitorización mediante electromiografía de aguja demostró una actividad muscular arrítmica con salvas musculares de 200ms de duración en ambos músculos rectos abdominales a una frecuencia pseudorrítmica de 4-6 Hz (Figura 53).

Respecto a la paciente con mioclonías abdominales y del miembro inferior izquierdo, se trata de una paciente de 31 años embarazada, que había comenzado hacía 5 meses con una contracción súbita e incontrolada del abdomen, seguida inmediatamente de flexión del miembro inferior izquierdo. Se realizaron potenciales evocados somatosensoriales de ambos femorocutáneos y electromiografía convencional de los músculos cuádriceps y recto abdominal izquierdos. Se observaron contracciones tónicas de unos 500 ms de duración en recto abdominal, seguidos de una flexión de la cadera izquierda registrada como una actividad muscular en cuádriceps izquierdo. Las contracciones aparecían de forma pseudorrítmica. Durante la monitorización en vigilia se realizó una hiperventilación que produjo un aumento muy significativo del número de contracciones, que pasaban a producirse a intervalos de unos 30 segundos. Fuera de esa maniobra la regularidad era inferior, aproximadamente una cada 2 minutos y no se modificaba con la distracción cognitiva. Se realizó también monitorización video-EEG-polimiográfica durante la noche del 13 de junio del 2007, registrándose 3 ciclos completos de sueño bien estructurados, con presencia de todas sus fases. La latencia del sueño fue de 28 minutos y el tiempo de sueño total de 352 minutos. Durante todo el sueño, no se registraron episodios de contracción muscular similares a los referidos. En los cuatro despertares breves que se produjeron durante la noche se registraron las contracciones, así como en los 28 minutos de latencia del sueño. No se observó correlación EEG de los episodios de contracción tónica referidos. Los potenciales somatosensoriales en ambos femorocutáneos presentaron amplitudes y latencias dentro de la normalidad. No se observó denervación en reposo en los músculos explorados ni signos de atrofia neurógena.

La paciente ha sido revisada 8 meses después de dar a luz a su hijo, y el cuadro persiste, aunque ha disminuido la frecuencia de los episodios tras la introducción de fluoxetina.

El caso de mioclonías en ambos glúteos, es el de un varón de 58 años, sin antecedentes médicos de interés, que comenzó sin causa desencadenante aparente con contracciones intermitentes de ambos glúteos, que aumentaban con la activación voluntaria de la musculatura de la cintura pelviana. La polimiografía mostraba salvas de contracción muscular en ambos glúteos, de unos 150ms de duración, más frecuentes en el glúteo izquierdo, donde durante la contracción voluntaria, se sucedían de forma pseudorrítmica a una frecuencia de una mioclonía cada 1-2 segundos. En el glúteo derecho la aparición era

esporádica e invariablemente simultánea al glúteo contralateral. Los estudios de imagen de la columna lumbar no mostraron alteraciones significativas.

Por último, el caso etiquetado como mioclonías de origen psicógeno, ha sido ya comentado a propósito de los temblores psicógenos, puesto que asociaba un temblor fino distal de ambos miembros superiores. Se trata de una mujer de 45 años con historia de varios movimientos anormales de aparición súbita hacía 8 meses, aunque desde el momento de su comienzo el curso era intermitente. En reposo absoluto, con la paciente en decúbito supino se observaban contracciones musculares esporádicas, arrítmicas, en todos los músculos explorados, más frecuentes en la musculatura intrínseca de las manos. La frecuencia de aparición aumentaba con la activación voluntaria (mantenimiento postural). Estas salvas musculares no presentaban correlación electroencefalográfica, en el análisis visual. La aplicación de estímulo acústico no inducía modificaciones significativas.

La maniobra posicional de ambas manos inducía la aparición de un temblor en ambos miembros superiores, que se registraba en el EMG como salvas musculares con picos de frecuencia de 5,5-6 Hz y 12-15Hz en los músculos intrínsecos de las manos. El componente de frecuencia más bajo disminuía 2 Hz aproximadamente con la aplicación de sobrepeso sobre las articulaciones metacarpofalángicas.

La maniobra posicional de ambos brazos inducía la aparición de un temblor en ambos miembros superiores, de mayor amplitud. El análisis EMG no mostraba actividad muscular rítmica en los flexores y extensores del carpo y el acelerómetro mostraba una oscilación a 6,3 Hz regular.

El mantenimiento postural del MID contra gravedad, induce la aparición de un temblor en el tobillo que se corresponde con salvas musculares sincronas en tibial anterior y sóleo derechos a 6.3 Hz.

La bipedestación inducía clínicamente la aparición de un temblor axial de amplitud moderada, que disminuía con el paso del tiempo en esa posición. Los músculos monitorizados en miembros inferiores mostraban contracciones en salvas, de frecuencia y amplitud irregular y no rítmica.

La distracción cognitiva, en sucesivas exploraciones inducía la desaparición del temblor objetivado en MID, así como de las salvas musculares esporádicas referidas arriba.

La promediación retrógrada de la señal EEG en C3' con el trigger EMG en abductor corto del pulgar derecho, no mostraba correlación córtico-muscular en un barrido de 100 ms.

Mioclónías 9		Casos	Salvas Mioclónicas EMG	Correlac EEG	PESS	Respuesta Estímulos auditivos	Presencia durante sueño	Sacudidas pseudorrítmicas	Promediación retrógrada
Corticales	3	Lance-Adams, EMJ; Encef Anóxica perinatal	100%	Si	Gigantes 66% 33% No realizado	33%	66%	No	33% sí 66% no realizado
Espinales	5	Abdominales 3; Abdomen + MII 1 Glúteos 1	100%	No	Normales	No	80%	100%	No
Psicógenas	1		0%	No	Normales	No	No	100%	No

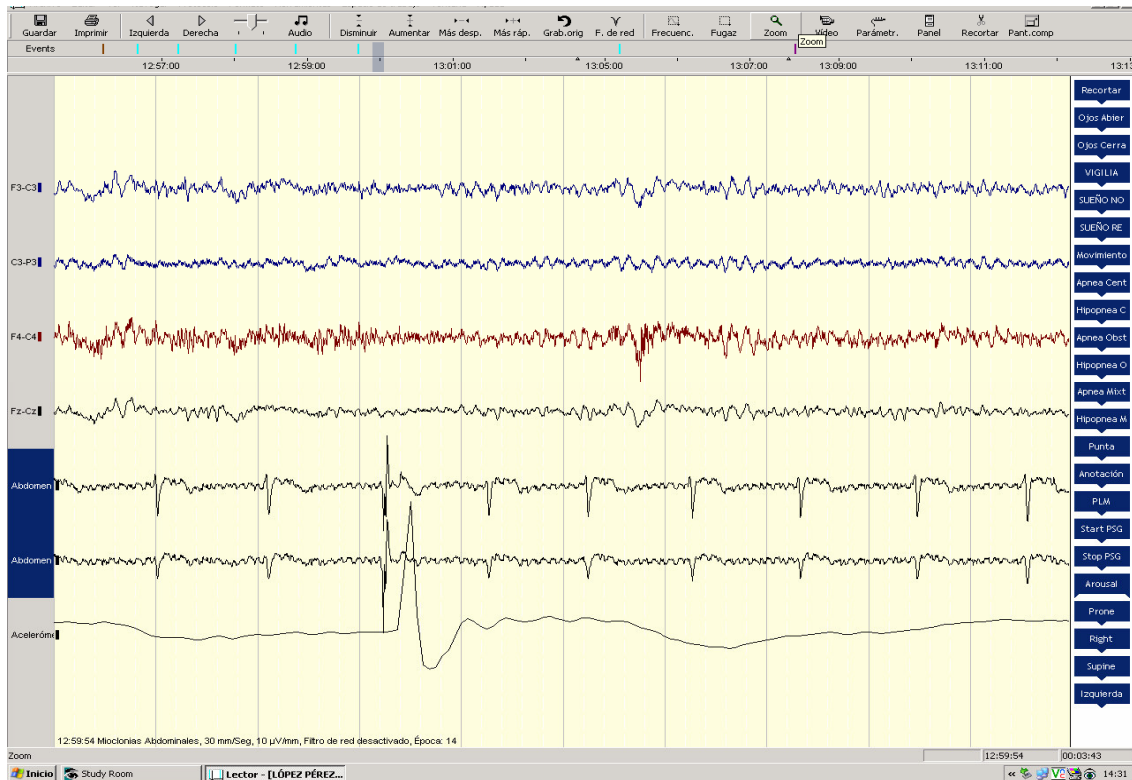


Figura 50. Mioclonías abdominales. Ausencia de correlación EEG. Salva mioclónica y monitorización de la oscilación mediante acelerómetro

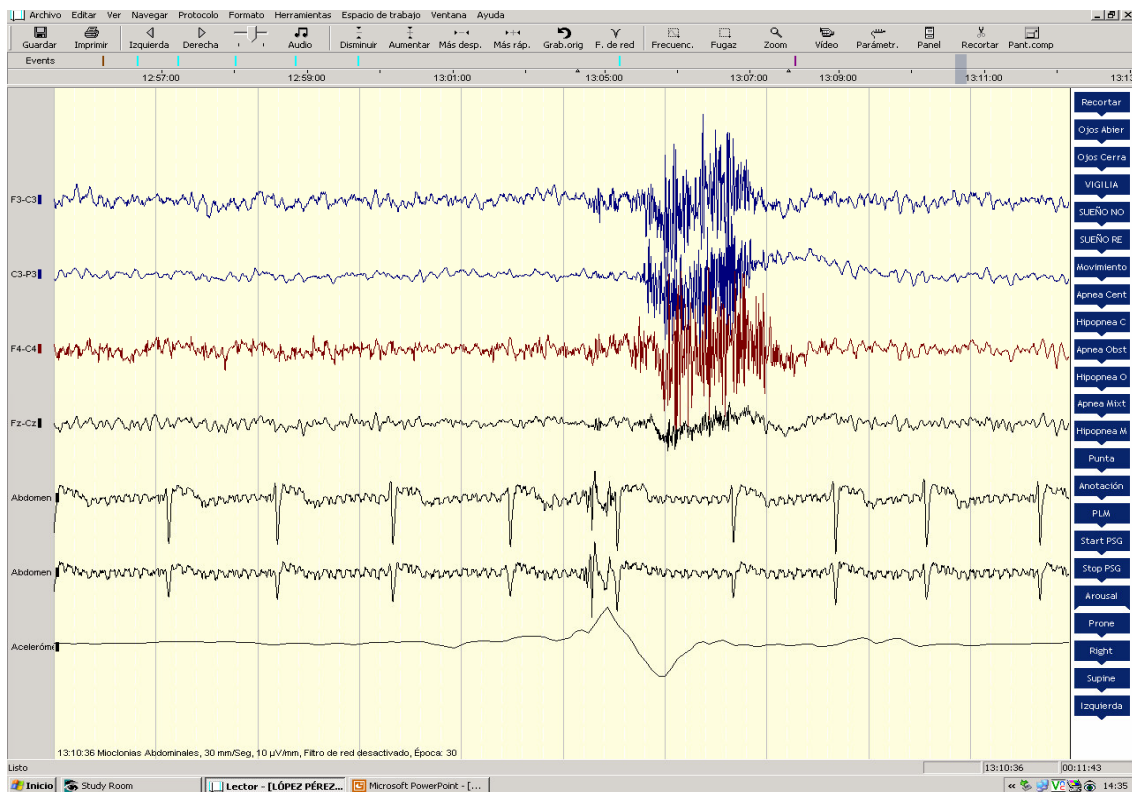


Figura 51. Mioclonías abdominales, mismo paciente.

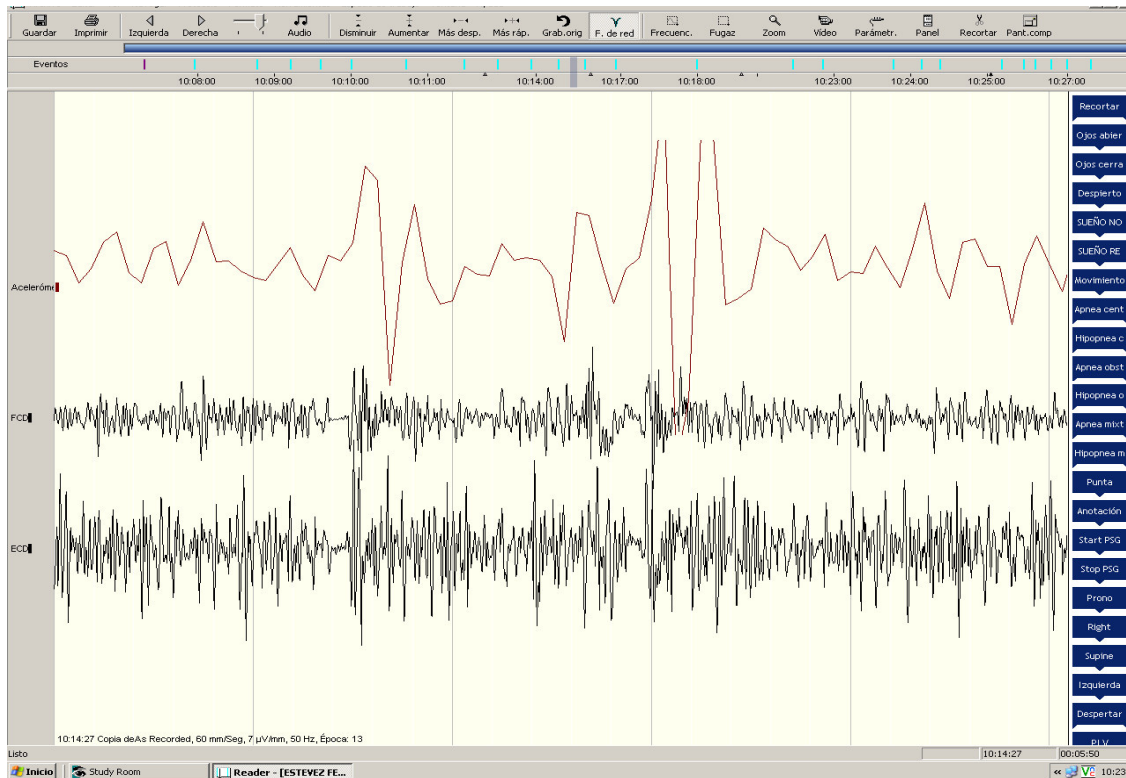


Figura 52. Mioclonías negativas antebrazo derecho en paciente con mioclonías positivas y negativas en el contexto de una encefalopatía por embriopatía rubeólica.

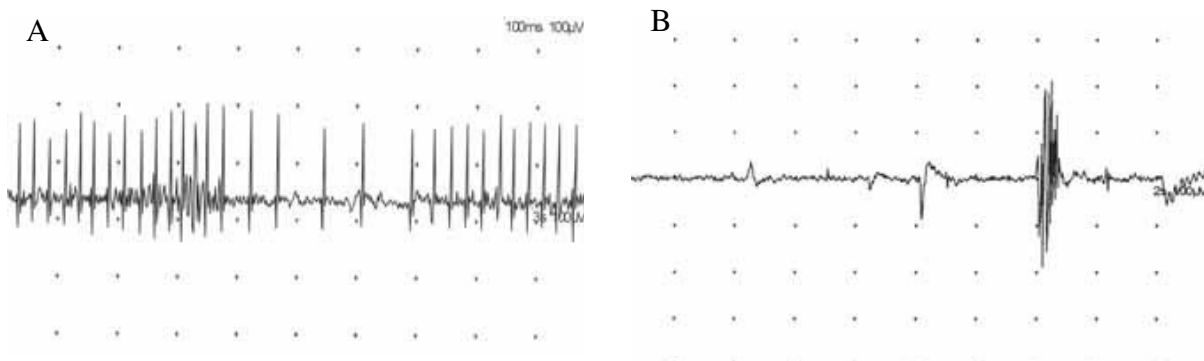


Figura 53. A. Electromiograma que muestra una actividad muscular arrítmica, correspondiente a las descargas mioclónicas bilaterales localizadas en musculatura de la pared abdominal. B. Un mes después de la administración de la toxina botulínica, el electromiograma muestra denervación en los músculos rectos abdominales anteriores y disminución muy significativa de la actividad mioclónica.

5. DISCUSIÓN

Los pacientes estudiados provenían todos de distintos servicios clínicos del Hospital Universitario “La Paz”, predominantemente el de Neurología. El motivo más frecuente de la petición fue la dificultad para realizar un diagnóstico definitivo, por ser un cuadro en fases tempranas. En algunos casos, la escasa respuesta al tratamiento hacía replantear la orientación diagnóstica o las características especiales del trastorno del movimiento llevaron a requerir una opinión complementaria. En otros casos se solicitaron también los estudios con el fin de monitorizar la respuesta al tratamiento. Por tanto, al sesgo de selección característico de las series hospitalarias, en las que habitualmente acuden los pacientes que se encuentran en fases más avanzadas, que dificulta sacar conclusiones sobre la población general, hay que sumar, en este caso, el que añaden los distintos especialistas, fundamentalmente neurólogos, que seleccionaron los pacientes por esos criterios. Sin embargo, éste es un factor que proporciona un interés especial a la serie, en cuanto que la cantidad de temblores menos habituales es mayor, en detrimento, probablemente, de los casos de temblor esencial que suelen representar entre el 70 y el 80% en la mayor parte de las series publicadas, lo que se adecuaba especialmente al objetivo de establecer las diferencias entre los distintos tipos de temblor y analizar la capacidad de discriminación de las pruebas neurofisiológicas entre ellos.

Respecto a los pacientes con sospecha de mioclonías, tres de ellos fueron etiquetados finalmente de otro trastorno del movimiento y los otros nueve son pacientes en los que el estudio neurofisiológico fue orientado hacia una localización anatómica del origen del proceso. En uno de los casos, este origen no fue identificado, muy al contrario, se pudo indicar una etiología psicógena que reorientó el enfoque terapéutico.

A continuación se discuten los resultados de los estudios de temblor y las mioclonías desde el punto de vista diagnóstico y de seguimiento terapéutico:

.

1. Temblor Fisiológico Exacerbado

Si excluimos de nuestra discusión a los casos secundarios a fármacos y a los que se asocian a otros temblores, quedan en la serie 6 temblores fisiológicos exacerbados, en los que las características han sido muy uniformes.

Se trata de varones jóvenes, con temblor simétrico de baja amplitud en las manos, en ocasiones sólo en los dedos, de reciente aparición, evolución progresiva y escasa repercusión funcional, sí psicosocial, con salvas musculares rítmicas, de frecuencia > 7 Hz.

En nuestra serie, el 100% de los pacientes que presentaban salvas musculares rítmicas presentaron una disminución de la frecuencia del temblor >1 Hz con la aplicación de sobrepeso de 1 Kg sobre el dorso de las manos en la maniobra posicional. Éste es uno de los hallazgos característicos de cualquier temblor “periférico”.

Un paciente presentaba un componente central que no modificaba su comportamiento con la aplicación de sobrepeso, comportándose de manera idéntica a como lo hace un temblor esencial moderado. Se desconoce si el TE aumenta el componente central del temblor fisiológico preexistente o si es un componente invariable del TE desde su comienzo. En cualquier caso, estas similitudes han permitido sugerir un mismo oscilador neural o incluso que el componente a 8-12 Hz del temblor fisiológico exacerbado sea siempre una forma frustrada de TE.

Tras 10 años analizando periódicamente a pacientes asintomáticos con riesgo elevado de padecer temblor esencial por su agregación familiar, Elble y sus colaboradores publican en 2005 la transición de temblor fisiológico a temblor esencial en 2 pacientes jóvenes (140). De los resultados se induce que el temblor esencial puede comenzar en sujetos jóvenes a frecuencias menores de 8 Hz en pacientes que nunca habían presentado el componente central del temblor fisiológico exacerbado a 8-12 Hz. Evidentemente, este comportamiento es mucho menos frecuente que el comienzo a frecuencias superiores, pero aporta más datos sobre una interdependencia menor entre el temblor esencial y el fisiológico exacerbado.

Este hallazgo viene a sumarse al publicado en su estudio casos-control en pacientes con temblor fisiológico exacerbado jóvenes y ancianos, en el que concluía que el 8% de los

pacientes presentaban una actividad EMG indistinguible de la característica del temblor esencial, incluyendo la ausencia de disminución de la frecuencia con el sobrepeso, como comentábamos anteriormente.

Si analizamos las características del temblor fisiológico exacerbado en nuestra serie de pacientes, observamos que el temblor es altamente dependiente de la postura y de la mecánica del sistema oscilante, lo que indica la importancia del mecanismo periférico de resonancia. De hecho, se ha sugerido que las diferencias de frecuencia que se objetivan en este temblor entre sexos pueden deberse también a este mecanismo. Nuestra serie es pequeña y sólo presenta una mujer, por lo que no podemos valorar este hecho.

El rango de frecuencias es estrecho, si excluimos los temblores secundarios a fármacos y no se observa correlación con la edad ni la evolución del proceso, que ha sido mayoritariamente breve. Estos hallazgos coinciden con los del trabajo de Raethjen y colaboradores (139), en 117 sujetos sanos, que concluye que el temblor fisiológico no se modifica con la edad del paciente.

Nuestra serie ha permitido comprobar el comportamiento neurofisiológico diverso de los temblores fisiológicos exacerbados que presentan al menos 4 patrones diversos (143):

- 1.- Temblor sin pico espectral en el EMG (2 pacientes)
- 2.- Temblor con un pico espectral EMG inconsistente (1 paciente)
- 3.- Temblor con un pico EMG invariable al sobrepeso (1 paciente)
- 4.- Temblor con un pico EMG en los músculos flexores del carpo en la maniobra posicional. (5 pacientes).

2. Temblor Esencial Clásico

El temblor esencial es considerado una de las enfermedades neurológicas de mayor prevalencia, incluso cuando se tiende a infravalorar puesto que, habitualmente, es necesario que los pacientes alcancen una intensidad moderada del temblor para que lleguen a solicitar una evaluación médica. Este dato ha podido comprobarse también en nuestra serie que presenta pacientes de hasta 40 años de evolución que, sin embargo, habían consultado recientemente por vez primera. Nuestro estudio carece, claramente, de una representación

más abundante de este tipo de temblor, algo que probablemente se debe a la fuerte selección realizada sobre los pacientes antes de hacer la prueba, por parte de los clínicos.

El 34% de los pacientes estudiados presentaron historia familiar de temblor esencial, un dato que pertenece a la historia de la descripción del temblor desde el mismo comienzo aunque, como ya hemos comentado en la introducción, las series presentan porcentajes de agregación familiar muy diversos.

La afectación de la vida diaria de nuestros pacientes es mayoritariamente importante, con una media de 2,5 puntos, que se sitúa en el rango medio del resto de los temblores de la serie. Este dato contradice, en parte, la supuesta benignidad que se le atribuye al TE. Ciertamente, el dato de la afectación de la vida diaria debe interpretarse conjuntamente al del tiempo de evolución del cuadro de los pacientes estudiados, que es claramente el más alto en este temblor, lo que produce un sesgo de intensidad de la afectación, que es grande por lo avanzado del cuadro, sin embargo, vemos también una alta repercusión de la afectación psicosocial y constatamos que, a pesar de la larga evolución, los pacientes, lejos de habituarse al trastorno, acaban presentando una intolerancia manifiesta. La esfera más afectada es la escritura, pero también frecuentemente la alimentación, especialmente el manejo de líquidos en un vaso o al pasarlos desde un recipiente a otro y, en menor medida, la conversación, el canto, en el caso del temblor de la voz, etc. Todos estos problemas aumentan con el paso del tiempo al ir aumentando progresivamente la amplitud del temblor.

La comorbilidad del cuadro es muy baja en nuestra serie, con excepción de un paciente con temblor severo, que presentaba también temblor intencional y en reposo, añadido al posicional inespecífico y que tenía dificultad para la bipedestación por un componente atáxico. Estos hallazgos son referidos también por otros autores y en algunos casos se comentan también dificultades no motoras como déficits cognitivos leves o cambios en la personalidad (5), que se encuentran fundamentalmente restringidos a las funciones frontales ejecutivas y a la memoria (20;21) e influyen también en la intensidad de repercusión global.

Recientemente se ha descrito una alta asociación entre el comienzo tardío del TE y la demencia, que no se observa cuando el temblor comienza antes de los 65 años. En nuestra serie el seguimiento de un caso que comenzó a los 66 años ha podido demostrar un segundo diagnóstico de enfermedad de cuerpos de Lewy, con demencia progresiva.

1. Características clínicas

Uno de los datos que llama la atención del estudio es que, junto a la presencia de temblor posicional independiente de la posición, que se observa en el 100% de los pacientes, hay un porcentaje significativo de pacientes que presenta también un temblor cinético inespecífico. De hecho, ha resultado característico que, en estos casos con presencia de temblor cinético inespecífico, ha sido éste el que ha supuesto una mayor afectación de la vida diaria de los pacientes. Estos datos concuerdan con los mostrados por Brenan y colaboradores en un estudio con 105 pacientes, en los que el temblor cinético era de una amplitud sensiblemente mayor que el posicional en la mayor parte de los pacientes. De hecho, el 65% de los pacientes presentaron un temblor posicional de amplitud muy pequeña (0 o 1 de la CRS). En base a estos resultados proponen una presencia más relevante del temblor cinético en la definición de consenso del TE (33).

Por otro lado, como comentamos anteriormente, se solicitó a todos los pacientes que adoptaran la postura que típicamente les producía un temblor de mayor amplitud y se ha repetido en aproximadamente dos tercios de los pacientes la situación de que el temblor posicional supuestamente independiente de la posición, era de mayor amplitud adoptando una determinada posición, especialmente la flexión del codo, como llevando un vaso a la boca y la posición de ambos brazos frente al pecho con los dedos enfrentados entre sí. Un trabajo reciente de Louis y colaboradores compara la exploración clínica realizada en 42 sujetos con TE y 112 controles sanos con control videográfico y concluye que en las situaciones en las que haya que seleccionar uno o dos test como *screening* poblacional, la maniobra que será más probablemente patológica en el caso del TE será la “dedo-nariz”. En las situaciones en las que se pretenda también descartar a los sujetos normales, las maniobras más relevantes serán: mantener ambos brazos extendidos, beber agua o dibujar una espiral (28). Este aspecto ya había sido sugerido indirectamente en el trabajo de Bain y colaboradores, cuando refieren una mayor amplitud media del temblor al dibujar una espiral que en el mantenimiento postural de los brazos (32). Estos hallazgos pueden sugerir cierta especificidad a la posición de este movimiento, al modo del temblor específico de tarea pero desde nuestro punto de vista, seguramente nos indica la influencia de la “mecánica” de un temblor que es, en ocasiones, de segmentos más proximales de los miembros.

Ya comentamos que una paciente de nuestra serie, diagnosticada por nosotros como TE, ha sido etiquetada en el seguimiento como hemiparkinsonismo. Cabe también la posibilidad de que se estén dando ambos cuadros simultáneamente. Esta afirmación reabre el debate sobre si existe influencia en la aparición de uno sobre otro, o son dos fenómenos completamente aislados o incluso si el TE no es más que una especie de EP frustrada (38).

Hay que tener presente la alta frecuencia de temblor cefálico en el TE, incluso de presentación aislada en un importante número de casos. En nuestra serie estamos hablando de un 21% de los pacientes con TE, siendo uno de ellos la forma de comienzo y dato clínico principal durante su evolución. Todos los casos fueron temblores de negación.

Una fantástica revisión de las características clínicas del temblor esencial en 350 sujetos realizada por Lou y Jankovic nos muestra una presencia de temblor cefálico del 24% (31). Los pacientes que presentan temblor cefálico lo hacen en el 75% de los casos con un temblor “de negación” (no-no) (32). En nuestros pacientes, como es habitual, el temblor cefálico se desarrolló mayoritariamente después del de los brazos y su aparición estuvo en función del tiempo de seguimiento.

Todos los pacientes con temblor cefálico de la serie menos uno eran mujeres. Uno de los casos femeninos se asociaba también a temblor de la voz. Este dato está fuertemente apoyado por la literatura. El Proyecto Epidemiológico de Rochester es un sistema de registros médicos que permite estudios poblacionales de las enfermedades. Prácticamente todos los residentes de Rochester y Olmsted County, Minnesota, son seguidos por este sistema. De esta base se pueden obtener los datos de pacientes con TE que han sido seguidos longitudinalmente hasta el fallecimiento. De los 107 pacientes con TE seguidos durante $10,1 \pm 9,1$ años desde el diagnóstico hasta su fallecimiento, el 53% de las mujeres (37/69) presentaron temblor cefálico frente al 13,2% (5/38) de los varones. Se deduce de ella que existe un riesgo aumentado de temblor cefálico en las mujeres con temblor esencial frente a los varones (240).

2. Otras alteraciones neurológicas además del temblor

La presencia de otras alteraciones neurológicas es el primero de los criterios de exclusión del TE, sin embargo algunos síntomas son característicos. Nuestra serie arroja algunos signos

clínicos acompañantes, como cierta dificultad para la marcha e inestabilidad en dos de los pacientes con temblores de mayor amplitud. También se observó un caso con leve deterioro cognitivo, aunque no puede descartarse la concomitancia de algún otro cuadro demencial asociado a la edad en el paciente, que era de edad avanzada.

3. Efecto del alcohol

El 47% de los pacientes de la serie referían una disminución franca de la amplitud del temblor con la ingesta de cantidades moderadas de alcohol. El 21% no era consciente de si se producía esta influencia o no. Este es un dato clínico muy distinto del resto de los temblores observados. De hecho, su especificidad ha provocado que se haya sugerido como criterio diagnóstico del TE (29).

3. Temblor Ortostático Primario

La determinación ha sido ceñirse estrechamente a la definición de Temblor Ortostático Primario dada por el *Consenso*. Con este criterio, se han observado hasta 6 pacientes que reunían criterios neurofisiológicos suficientes lo que supone un número muy alto para una serie de 100 pacientes, que no es representativa, por supuesto, de la población general, sino que es el resultado del alto interés mostrado por una clasificación diagnóstica de este temblor por criterios neurofisiológicos.

Diversos grupos consideran, sin embargo, que podrían incorporarse a esta categoría aquellos temblores a frecuencias inferiores que permanecieran circunscritos a la bipedestación y presentando las características clínicas básicas. Ésta no ha sido nuestra posición, que recoge la tradición de reconocer una singularidad sindrómica a este cuadro, tal y como se mostró en la primera descripción realizada por Heilman en tres pacientes en 1984 (54), que define el Temblor Ortostático Primario como caracterizado por una sensación intensa de inestabilidad y un temblor de unos 16 Hz en los miembros inferiores durante la bipedestación.

Observamos en todos los casos el temblor como una vibración fina de los músculos de las piernas. Recientemente ha sido publicado que es audible mediante auscultación muscular, con un sonido similar al de un helicóptero (241).

A los síntomas característicos de sensación de inestabilidad y temblor con la bipedestación, se asociaron, en algunas ocasiones, síntomas menos específicos como debilidad o rigidez de las piernas, también observadas por otros autores (57). En nuestra opinión, es importante no confundir esta debilidad con la falta de iniciativa para la marcha que los pacientes desarrollan como consecuencia de adoptar una posición semiflexionada para evitar el temblor. En nuestra paciente PMG-076, con un tiempo de evolución prolongado del cuadro, la marcha era prácticamente imposible por una dinámica en la que unas rodillas, excesivamente flexionadas, restaban toda la ventaja mecánica a la articulación para poder propulsarse a un nuevo paso.

Nuestros pacientes, a pesar de la sensación de inestabilidad, no habían sufrido caídas en el curso de la enfermedad. En dos de los casos más severos la marcha estaba también afectada. La intensidad del temblor progresó lentamente y la latencia entre la bipedestación y la aparición del temblor disminuyó con el paso del tiempo.

Todos los casos de nuestra serie son esporádicos, como sucede habitualmente.

Dos de nuestros pacientes presentaban un temblor en ambas manos de características similares a las del Temblor Esencial. Este hallazgo se superpone al hecho de que el apoyo de los brazos durante la bipedestación, por ejemplo sobre el respaldo de la silla, induce la aparición del mismo reclutamiento de alta frecuencia ya referido.

Uno de nuestros pacientes estaba diagnosticado y tratado con éxito como una enfermedad de Parkinson y resultó una sorpresa encontrar el trazado en salvas a 15,6 Hz en ambas piernas. Este tipo de casos reabre la discusión sobre la relación del TOP con los cuadros extrapiramidales, alimentado también por la observación de cierta mejoría tras la administración de fármacos dopaminérgicos en algunos pacientes. Desde nuestro punto de vista, uno de los problemas es el distinto enfoque que tiene en la clasificación el TOP, descrito fenomenológicamente, y el Temblor Parkinsoniano que, aunque tiene también un fuerte componente descriptivo, apunta indudablemente a mecanismos fisiopatológicos concretos. Esta diferencia en el enfoque diagnóstico puede estar produciendo solapamientos fisiopatológicos.

4. Temblor Primario de la Escritura

El diagnóstico diferencial del temblor primario de la escritura es sencillo desde el abordaje clínico. Este hecho, resta importancia a la necesidad de un estudio polimiográfico, que apenas aporta nuevos datos. En nuestros pacientes, el estudio neurofisiológico ha permitido describir en mayor profundidad las características del movimiento. Se confirma en la serie la descripción recogida habitualmente de contracción en salvas alternante en los músculos antagonistas del antebrazo, que ha sido la norma, con excepción de un caso que alternaba esta secuencia con otras de sincronía de breve duración. Nuestros pacientes han sido, por tanto, todos ellos del subtipo A.

El estudio en profundidad de este temblor y, especialmente, la monitorización terapéutica, exige la utilización de las tablas digitales, que no han estado disponibles en nuestro estudio.

El temblor primario de la escritura no plantea dificultad diagnóstica en la diferenciación con el resto de los temblores de la clasificación del Consenso, con excepción del temblor distónico. Para la diferenciación con este cuadro sindrómico, así como con la distonía tremórica, los datos de la exploración neurofisiológica son determinantes. Es necesaria la monitorización de la musculatura paracervical y de la cintura escapular para facilitar el diagnóstico diferencial con la distonía tremórica. Por otro lado, el estudio neurofisiológico permite distinguir claramente entre los tipos A y B del temblor, así como monitorizar la progresión y el impacto del tratamiento.

La exploración debe incluir tanto la maniobra de la escritura como la simulación de la misma, realizando un gesto similar, para la diferenciación de los tipos A y B.

5. Temblor Distónico

Todos nuestros pacientes presentaban una inhibición del temblor con la activación de los músculos antagonistas, lo que viene siendo postulado como una de las maniobras determinantes para el diagnóstico diferencial con el TE. Desde nuestro punto de vista, las características neurofisiológicas de los registros permiten una clara diferenciación en base a la monitorización electromiográfica en las distintas posiciones. En la paciente PMG 47, que presentaba una lateralización de la cabeza hacia la izquierda, con un reclutamiento leve constante en el músculo esternocleidomastoideo, las leves modificaciones de la posición de

la cabeza, por ejemplo intentando rectificar la laterización referida o al realizar otras tareas con los brazos, inducía la aparición de un temblor cefálico basculante hacia los lados, que se correspondía con un trazado electromiográfico en salvas de unos 200 ms a 3,4-4 Hz. La acción de girar la cabeza hacia la izquierda o hacia la derecha inhibía la aparición de este temblor, reapareciendo nuevamente al final del movimiento o al comienzo del siguiente. Son estas las características típicas del temblor distónico, en la distonía cervical, que pueden diferenciarse claramente del TE cefálico.

La dificultad del diagnóstico diferencial de este temblor se plantea en los casos que no se observa distonía. En estos pacientes es muy importante la exploración de antecedentes familiares de este trastorno del movimiento, pues el temblor puede ser anterior a su aparición, como sucedió en nuestra paciente PMG-004.

6. Temblor Parkinsoniano.

Nuestra serie presenta un 24% de pacientes que no presentan temblor en reposo, acorde con los datos de la literatura que los sitúan entre el 10 y el 30% de los pacientes diagnosticados de EP (242). Contra este dato se encuentra el estudio de Rajput y sus colaboradores, que muestran que en todos y cada uno de los 47 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Enfermedad de Parkinson que fueron seguidos durante un periodo medio de 3,7 años se encontró, en al menos una exploración, temblor en reposo (243).

Los tres pacientes de nuestra serie etiquetados como parkinsonianos que no presentaron temblor en reposo fueron de 2 tipos: por un lado, dos de ellos, habían tenido un comienzo predominante como temblor ortostático y fueron también los únicos que tuvieron una presentación simétrica en frecuencia y amplitud, lo que posiblemente indica que la fisiopatología de estos cuadros sindrómicos fue diferente de la del temblor parkinsoniano clásico. El otro caso es un temblor posicional inespecífico.

Este temblor aumenta típicamente de amplitud con la distracción cognitiva, dato que se ha comprobado hasta en el 84% de los casos de nuestra serie. También la realización de una acción voluntaria con otro miembro o la marcha produce un efecto similar (2).

El patrón del temblor de reposo es claramente alternante en la mayor parte de las series, como sucede también en la nuestra. Sin embargo, el temblor posicional presenta tanto patrones alternantes como síncronos.

La asimetría clínica en cuanto a frecuencia y amplitud es la norma entre los pacientes de nuestra serie. Por su parte, los estudios publicados muestran muy poca coherencia entre lados, como era de esperar (160), si tenemos en cuenta la fisiopatología del cuadro, con osciladores independientes.

Hemos encontrado agregación familiar en 2 pacientes, algo también observado en la literatura general (244). Ya hemos comentado previamente la asociación significativa entre los pacientes con temblor postural alternante e historia familiar positiva (94). Sin embargo, nuestros dos pacientes con familiares de primer grado afectados no pertenecen a este grupo con temblor postural alternante.

La presencia de temblor ortostático sintomático es un hallazgo poco frecuente en los pacientes con EP y supone un reto diagnóstico puesto que se dan casos de Temblor Ortostático Primario asociados a EP. La frecuencia del temblor es lenta (4-6 Hz), similar a la que habitualmente se observa en el temblor parkinsoniano en reposo, y habitualmente responde a levodopa (245;246). Nosotros hemos observado 4 pacientes, lo que supone un porcentaje elevado. Aunque la muestra es pequeña, sospechamos que este temblor se encuentra infravalorado en la literatura puesto que suele ser de baja amplitud y los estudios neurofisiológicos de frecuencia no suelen explorar los músculos de los miembros inferiores.

Nuestra serie presenta, invariablemente, un comienzo unilateral, que se mantiene en forma de asimetría en la extensión. Este comienzo fue en una mano en el 84% de los casos. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Milanov, en su serie de 110 pacientes, en los que encuentra también típicamente un comienzo en la mano (94). El resto de los lugares de aparición se distribuye en nuestra serie entre los que comienzan en uno u otro miembro inferior.

Es muy rara su presentación como temblor cefálico y en ningún caso se observa temblor vocal. El único caso con repercusión cefálica de nuestra serie, había comenzado en la mano derecha y el temblor cefálico apareció cuando ya los cuatro miembros temblaban en reposo.

Las precisas descripciones clínicas realizadas por Jean-Martin Charcot en el siglo XIX, excluían la posibilidad de la presencia de temblor cefálico y relacionaba la oscilación de la cabeza, que en ocasiones se observa en estos pacientes, con la extensión del movimiento desde los miembros, o con el temblor axial (247).

Este hecho ha sido generalmente aceptado, aunque existen publicaciones esporádicas que demuestran la posibilidad de temblor propiamente cefálico en algunos pocos pacientes con EP (104), incluso como primera manifestación clínica.

Una de las pacientes de nuestra serie, presentó un cuadro extrapiramidal complejo tras la administración de Veraliprida para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Como ocurre en ocasiones, esta paciente comenzó con un temblor en reposo unilateral aislado (248).

El único paciente que hemos encontrado con temblor en reposo monosintomático tenía 59 años y presentaba 2 años de progresión de temblor en el miembro inferior derecho a unos 5,2 Hz, que progresó a ambos miembros inferiores y presenta las características de aumento de amplitud con la distracción cognitiva pese al patrón de alternancia sincrónico, contradiciendo el grupo monosintomático descrito por Milanov y sus colaboradores.

El temblor posicional alternante asociado al de reposo con una diferencia mayor a 1 Hz, se encuentra muy pobremente representado en nuestra serie, con un solo caso, una mujer de 63 años, con 7 años de evolución del cuadro y una repercusión del temblor sobre el conjunto del cuadro extrapiramidal escasa. Esta escasa presencia del temblor en nuestro estudio se encuentra probablemente en relación con el sesgo de selección que se ha producido en nuestro caso con los pacientes con diagnóstico incierto, que no suelen ser los de este grupo, en el que el resto de los síntomas extrapiramidales son más notorios en comparación con el temblor.

A continuación se discuten brevemente los dos casos etiquetados como temblores de la enfermedad de Wilson:

De entre las manifestaciones neurológicas que constituyen el cuadro sindrómico de la enfermedad de Wilson, el temblor es una manifestación frecuente, que ocurre en más de la

mitad de los pacientes (249). Habitualmente se trata de un temblor postural independiente de la posición en las extremidades superiores, aunque se han descrito numerosas combinaciones de tipo de temblor en distintos pacientes. Nuestros dos pacientes presentan temblores posicionales independientes, de características clínicas similares entre sí. Sin embargo, el estudio neurofisiológico muestra divergencias importantes. Uno de los pacientes es un caso con un componente central marcado, que sería independiente en cada lado, dada su diversa frecuencia y fase. Éste podría ser un temblor típico de la enfermedad de Wilson según los últimos trabajos publicados sobre su fisiopatología. Recientemente, Südmeyer y colaboradores (207) han encontrado, mediante de estudios de coherencia magnetoencefalográficos-polimiográficos, una alta correlación en las conexiones existentes entre las regiones S1/M1 (corteza sensitivo-motora primaria), áreas corticales motoras altas (el córtex premotor, el área suplementaria motora), el córtex parietal posterior y el tálamo contralateral, así como con el cerebelo ipsilateral al brazo tembloroso. Estos hallazgos indicarían que el temblor en la enfermedad de Wilson sería generado en una sincronización cerebelo-tálamo-cortical que involucraría esas áreas mencionadas. El otro paciente, presenta un componente periférico predominante, por lo que se plantea incluso la duda de que se trate de un temblor fisiológico exacerbado. Ha sido enmarcado en este grupo ante el diagnóstico inequívoco de enfermedad de Wilson, la presencia de otros síntomas neurológicos como disartria, y las características neurofisiológicas descritas en los resultados, que no son habituales en el temblor fisiológico exacerbado, como el pico claro de frecuencia a 16,5 Hz en los extensores del carpo, predominante en el análisis de frecuencia, y una amplitud de la oscilación más elevada de lo habitual en aquel temblor.

Queremos comentar también brevemente el caso del paciente con enfermedad de Wilson y temblor cefálico, que fue etiquetado finalmente de distónico. El paciente presenta diagnóstico de enfermedad de Wilson, tras ser encontrados criterios suficientes en el contexto de un estudio familiar. El temblor del paciente era exclusivamente cefálico, con lateralización de la cabeza hacia la izquierda y contracción tónica mantenida del trapecio, que aumenta con el estrés emocional. El temblor no había experimentado progresión significativa y se había controlado casi completamente con la aplicación de toxina botulínica. Aunque se han descrito algunos casos de temblor en la enfermedad de Wilson que involucra la cabeza, el cuello, e incluso el tronco, generalmente se produce en relación con una enfermedad más avanzada y simultáneo a un temblor de las manos, similar al comentado en los otros casos. Estos datos, así como la presencia de escoliosis pronunciada

en nuestro paciente, nos hicieron sospechar el temblor distónico, que se comenta en la sección correspondiente. En cualquier caso, la presencia de distonía en los pacientes con enfermedad de Wilson es muy elevada y ésto cierra el círculo de la discusión.

Se halló el tiempo de conducción motora central de 4 de los 13 pacientes en miembros superiores e inferiores sin encontrar cambios significativos. Diversos trabajos muestran una conducción motora central acortada (250), que incluso mejora con el tratamiento (216), pero este hallazgo está en discordancia con otros grupos y es de sospechar que se haya producido un error de interpretación condicionado por la actividad de fondo aumentada en reposo que presentan los pacientes con EP, que acorta la latencia de la conducción motora central por sí misma. Otra variable en estudio es el tiempo de inhibición motora tras estimulación magnética transcraneal, también llamado “periodo silente” o tras estimulación eléctrica del nervio periférico, que no ha sido estudiada en nuestros pacientes. El trabajo de Priori y sus colaboradores estudia las diferencias existentes en el periodo silente tras estimulación magnética transcraneal de tres grupos de pacientes: enfermos de Parkinson, parkinsonismos farmacológicos (todos pacientes psicóticos con tratamiento neuroléptico) y sujetos normales, encontrando un periodo silente acortado en los dos primeros grupos. Por otro lado, el tratamiento con l-dopa induce un alargamiento del tiempo silente en todos los grupos (81). El periodo silente tras estimulación eléctrica en nervio periférico tiene un comportamiento muy similar. Algunos autores han sugerido, por esta razón, la utilización de la estimulación magnética transcraneal como técnica de evaluación de la eficacia del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson (216).

7. Temblor Ortostático Secundario

Los pacientes de este grupo presentaban sindrómicamente un temblor ortostático, y el estudio neurofisiológico permitió descartar causas periféricas orientando el diagnóstico hacia cuadros con osciladores centrales como un temblor postural axial de probable origen cerebeloso, temblores de origen extrapiramidal y otros.

Se descartó la sospecha clínica inicial de temblor ortostático primario:

- 1.- Por el intervalo de frecuencias. Aunque se han documentado gran variedad de frecuencias de descarga en este tipo de temblor, nunca se han obtenido por debajo de 6-7 Hz.

Esta afirmación incluye el hecho conocido de la disminución de frecuencia del temblor con la edad, que puede alcanzar los 3-4 Hz en cinco años, fenómeno que ocurre especialmente en los temblores esenciales. Típicamente la frecuencia de descarga del temblor ortostático primario es de 16 Hz aproximadamente. Conviene tener en cuenta que esta frecuencia de descarga, habitualmente, no se acompaña de contracción simultánea de los miembros inferiores, algo que mecánicamente sería intolerable, por lo que los acelerómetros registran frecuencias entre 3-8 Hz que pueden inducir a errores interpretativos.

En nuestro caso se obtuvieron frecuencias de descarga mucho menores. En el caso del temblor cerebeloso, los músculos explorados batían a 3,5-4,5 Hz. Este intervalo de frecuencias, considerado aisladamente, restringe las posibilidades diagnósticas y orienta hacia los temblores rúbricos y cerebelosos como causa más probable, y a otros como el neuropático de causa metabólica o el inducido por tóxicos en segundo lugar.

2.- Por el tipo de maniobras que desencadenan el temblor. Contrariamente al comportamiento habitual del temblor ortostático primario, los estudios polimiográficos permitieron observar que el temblor no disminuía de amplitud cuando el paciente se sentaba o andaba, sino que ambas maniobras producían su aumento.

3.- Por el patrón de descarga agonistas-antagonistas. Ambas poligrafías permitieron observar un patrón de descarga alternante en la musculatura agonista y antagonista de ambos miembros inferiores. El temblor ortostático primario presenta más frecuentemente un patrón de contracción simultánea.

4.- Por la ausencia de respuesta a los tratamientos con clonacepam y primidona.

Se descartaron causas periféricas del temblor: la demostración de un pico invariable en el electromiograma durante el sobrepeso identificado mediante análisis espectral permite identificar la presencia de un oscilador central en el temblor estudiado. La información proporcionada por estos hallazgos neurofisiológicos, junto con la valoración de la clínica, permiten orientar el diagnóstico hacia un temblor posicional axial causado por una atrofia cerebelosa cortical de comienzo tardío. Este síndrome presenta una degeneración selectiva de las células de Purkinje.

Nuestra pequeña serie presenta dos pacientes con temblor ortostático secundario cerebeloso. Ambos habían sido diagnosticados de ataxia de la bipedestación y la marcha, sin embargo el estudio neurofisiológico demostró la presencia de temblor regular en miembros inferiores como origen de la inestabilidad.

8. Temblor Cerebeloso

Los pacientes con temblor cerebeloso han sido una serie corta y muy heterogénea. En cualquier caso, se ha observado que no suelen existir dificultades serias en el diagnóstico diferencial, cuando existe un temblor intencional claro. El estudio polimiográfico detallado ha permitido detectar el característico aumento de amplitud en la realización de los movimientos balísticos, debido a la aparición tardía del segundo agonista. En estos casos, el reto diagnóstico se circunscribe, básicamente, al diagnóstico diferencial con el temblor de Holmes. Por tanto, con una orientación clínica adecuada, la aportación del estudio neurofisiológico es, fundamentalmente, dar información sobre la secuencia agonista-antagonista-segundo agonista y la longitud de las salvas musculares. El estudio ha permitido discriminar ambos tipos de temblor. En el diseño de los montajes, ha resultado determinante ampliar la extensión de la musculatura monitorizada a los territorios más proximales de los miembros que, en todos los casos, han sido los que guiaban el movimiento.

Más complicado ha resultado, sin embargo, el diagnóstico diferencial cuando el temblor afectaba a los miembros inferiores. En estos casos, el estudio neurofisiológico, objetivando las salvas musculares regulares a baja frecuencia, ha permitido la diferenciación con las mioclonías de acción y con los cuadros de inestabilidad o ataxia de origen no tremórico, así como con el TO.

Un dato de la anamnesis poco comentado en la literatura es la rápida evolución del cuadro observada en todos nuestros pacientes, probablemente esperable en un cuadro sintomático y que es necesario también tener presente en la realización del diagnóstico diferencial con el TE, que se sitúa precisamente en el extremo opuesto. Todos los pacientes de la serie, excepto el caso de temblor ortostático secundario aislado, presentaban un temblor posicional inespecífico asociado al intencional, pero de menor amplitud y repercusión clínica.

En nuestros pacientes la afectación de las distintas esferas de la vida diaria era aún mucho mayor que la repercusión psicosocial. En verdad, los pacientes pueden tener un aspecto muy normal a la inspección visual mientras que pequeñas tareas como escribir, comer o asearse, se vuelven sencillamente imposibles. El rápido ritmo de progresión, de los mayores de toda la serie hace que la adaptación sea aún más difícil.

9. Temblor de Holmes

Nuestra serie de pacientes con temblor de Holmes es muy pequeña, como sucede por lo general en toda la literatura, lo que impide sacar conclusiones estadísticas. Sin embargo, la presencia de una lesión estructural conocida y confirmada en todos ellos, permite describir en detalle los datos neurofisiológicos en estos pacientes, sin dudas respecto al diagnóstico sindrómico.

El temblor de Holmes es un trastorno del movimiento sintomático poco frecuente. Es característica su aparición reposo, como sucede en el 66% de nuestros pacientes y su empeoramiento con la maniobra posicional y, especialmente con la cinética intencional, que, como sucede con el temblor cerebeloso, pasa a ser una de sus características diferenciadoras. Nuestros tres pacientes presentaban este temblor intencional alternante, como rasgo predominante.

Es un temblor sintomático que ocurre tras determinadas lesiones en el sistema nervioso central. Nuestra serie incluye, como ya se ha comentado, una hemorragia mesencéfalo-protuberancial, una encefalopatía postanóxica y un proceso expansivo extraaxial en el ángulo pontocerebeloso.

Se ha propuesto que estas lesiones interrumpen la vía cerebelorubrotalámica. Las vías dopaminérgicas juegan un papel importante en la génesis de este temblor (89). Para que ocurran todos los componentes del temblor, es necesario que se produzcan lesiones en el sistema nigro-estriatal dopaminérgico. Sin embargo, la respuesta a los agentes dopaminérgicos es variable, como comentamos para el temblor parkinsoniano, lo que sugiere que otras estructuras puedan estar involucradas. Dos de nuestros pacientes fueron tratados con l-dopa sin mejoría clínica significativa.

Se asocian con frecuencia ataxia, oftalmoplegia y bradicinesia. Estos tres signos clínicos están presentes en dos de los tres pacientes de la serie.

En algunas ocasiones su aparición es intermitente o al menos fluctúa ampliamente en su amplitud. Este dato no ha podido ser demostrado en nuestros pacientes, aunque se recoge en la anamnesis por las referencias del paciente en dos de los casos.

El temblor es predominantemente unilateral, como ocurre en dos de nuestros pacientes, uno de ellos con afectación del miembro superior e inferior izquierdos exclusivamente. El caso que presenta temblor en el miembro contralateral también, es el de una mujer de 71 años, que presentaba un temblor posicional independiente a 6 Hz. Esta paciente desarrolló también un temblor vocal y disfagia con el paso de los meses. En este caso se plantea una posible superposición de clínica característica del temblor esencial, como consecuencia de las alteraciones en los circuitos centrales del control motor que produjo la lesión pontocerebelosa.

Habitualmente los músculos involucrados son los proximales del miembro o los de la cintura escapular, como sucede en cada uno de los tres pacientes de nuestro estudio.

Ya hemos comentado que todos los pacientes presentaron una latencia de aparición del temblor desde que experimentaron la lesión que produjo el temblor. Este dato es típico y muy específico de este temblor y suele tratarse de un plazo de varios meses, aunque se han descrito casos que tardaron incluso años (181). Este hecho, así como su tendencia a la progresión, parece ser consecuencia de los cambios locales que se producen en la propia lesión (251).

Por todas estas características, el temblor de Holmes no presenta grandes dificultades en el diagnóstico diferencial, con excepción de su diferenciación con el temblor cerebeloso con el que comparte una frecuencia similar y la presencia de temblor cinético intencional y, en menor medida, con algunas formas rítmicas de mioclonías.

Milanov realizó en 2002 una revisión de los estudios polimiográficos de 24 pacientes con temblor de Holmes y 22 con temblor cerebeloso con el propósito de describir sus diferencias

clínicas y neurofisiológicas. El temblor de Holmes presentaba unas salvas musculares largas y alterantes entre grupos antagonistas mientras que el temblor cerebeloso se caracterizaba por salvas cortas, de menor amplitud y mayor frecuencia (252). Estos hallazgos de la longitud de las salvas se han repetido en nuestro estudio y creemos que son muy orientativas de uno u otro cuadro. Otro dato de interés sería la posibilidad de patrones síncronos de alternancia en el temblor cerebeloso, que no son la norma, pero que aparecen con frecuencia, fenómeno que no se ha descrito en el temblor de Holmes. En nuestro estudio, el reflejo oculopalpebral ha ofrecido aún más datos que confirman el diagnóstico y permiten una localización precisa de la lesión. También la utilización de la promediación retrógrada y los montajes EEG-polimiografía que se han aplicado en este caso permiten la diferenciación con las mioclonías de origen cortical, que por su frecuencia y ritmicidad suelen ser fácilmente identificables pero que, en ocasiones, se superponen al cuadro haciendo difícil la elección del tratamiento.

Por tanto, los estudios neurofisiológicos pueden aportar un elemento discriminador final a este temblor, cuando se confunde con el cerebeloso o con las mioclonías de origen cortical.

La afectación psicosocial es importante en todos los casos. Probablemente contribuyen a ello la implicación del territorio craneal y la rapidez de la progresión, además de la importante afectación de la vida diaria ya referida.

10. Temblor Secundario a Fármacos

En nuestra serie la mayor parte de los temblores secundarios a fármacos son de tipo parkinsoniano o fisiológico exacerbado, aunque con algunas características específicas que los distinguen de los habituales en esos grupos. La mayoría de los temblores inducidos por fármacos son simétricos aunque típicamente pueden ser unilaterales en el temblor en reposo del parkinsonismo inducido por fármacos, como ha sucedido en uno de nuestros pacientes. Es de resaltar la asimetría en la presentación de los dos temblores secundarios a fármacos del tipo fisiológico exacerbado. En uno de los casos la progresión en las siguientes semanas fue atenuando las diferencias y en el otro, el fenómeno podía explicarse por la presencia de una hemiparesia por un cuadro vascular central previo.

Nuestros pacientes con temblor fisiológico exacerbado eran pacientes de edad avanzada y en uno de los casos existía el antecedente de accidente cerebrovascular con hemiparesia residual. El caso de temblor con clínica extrapiramidal tras tratamiento con levomepromazina es poco frecuente y, en este caso, existía una comorbilidad renal.

De entre los fármacos que han desencadenado el temblor en nuestra serie, el que lo hace con más frecuencia es el ácido valproico, un fármaco antiepiléptico que es ampliamente utilizado en el trastorno bipolar, en la epilepsia y en la profilaxis de la migraña, por lo que este temblor es muy frecuente en la práctica clínica habitual.

Las características clínicas y neurofisiológicas de este temblor se han relacionado con las del temblor esencial (253). Sin embargo otros autores publican más recientemente que sus características son las del temblor fisiológico exacerbado, especialmente atendiendo a su respuesta al sobrepeso (2;231); éste es también nuestro caso, que disminuye su frecuencia con la aplicación del sobrepeso en el componente periférico del temblor. También se ha observado que el fármaco puede exacerbar un temblor subyacente. Hasta el 25% de los pacientes que usan el valproico pueden presentar temblor. Habitualmente es un temblor posicional y de acción, pero se ha descrito en ocasiones también en reposo.

Respecto al temblor inducido por cinarizina, en nuestra serie no se producía en reposo y se circunscribía a la musculatura intrínseca de los dedos, durante la maniobra posicional independiente y cinética isométrica. Al resolverse el cuadro tras la retirada del fármaco no ha sido posible observar la progresión del mismo.

Es de destacar la alta afectación subjetiva en la esfera psicosocial de todos estos pacientes, especialmente los de clínica extrapiramidal que, como sucede con el psicógeno, supera ampliamente a la escala de afectación de las distintas esferas de la vida diaria. Probablemente la constatación de que se trata de un temblor iatrogénico aumente la percepción de incomodidad por parte del paciente.

11. Temblor Psicógeno

Hemos obtenido un 9% de temblores psicógenos en nuestra serie, lo cual es una proporción muy alta respecto a referidos habitualmente en la literatura. Los estudios retrospectivos en clínicas de trastornos del movimiento muestran una prevalencia de movimientos anormales psicógenos del 2,1-3,3% (254) y, concretamente, del 2% en las series de temblores (198). Este porcentaje es siempre difícil de determinar con exactitud puesto que algunos movimientos anormales psicógenos presentan ciertas alteraciones orgánicas (255), y no siempre puede establecerse con rotundidad un origen psicológico del movimiento anormal. En nuestro caso se ha producido, obviamente, un sesgo de selección de los pacientes por parte del Servicio de Neurología que está en relación con el alto rendimiento diagnóstico que se previó que tendrían las pruebas neurofisiológicas para la identificación de estos temblores, como luego se ha demostrado.

En nuestros pacientes, la evolución del cuadro ha sido muy característica. El comienzo súbito se ha observado en el 66% y más tarde, la progresión en amplitud ha sido más rápida que en el resto de los grupos, no así la extensión topográfica, que ha sido pequeña. Milanov y sus colaboradores también refieren este mismo comienzo súbito y ausencia de progresión en amplitud y distribución espacial (topográfica) en su serie de 29 pacientes seguidos durante 36 semanas (256). Todo esto contribuye a la gravedad del cuadro. Los estudios realizados en grupos de temblores de origen psicógeno muestran que el 50% aumentan su intensidad con el tiempo, mientras que solo una tercera parte se resuelven. Los pacientes en los que el problema desaparece son precisamente los que presentan una duración del cuadro menor, lo que sugiere que un diagnóstico y tratamiento precoz pueden ser importantes. El diagnóstico precoz es también importante en los casos en los que se trata de un cuadro no psicógeno que pueda ser tratado. El 25-30% de los pacientes con movimientos anormales psicógenos presentan un movimiento no psicógeno o una enfermedad neurológica asociada (257).

Por tanto, son características clínicas sugestivas de un origen psicógeno el comienzo súbito y la rápida progresión hacia una severidad máxima, así como la historia de un trastorno del movimiento previo con remisión espontánea, especialmente si ha afectado a partes diversas del cuerpo o ha presentado fenomenología diversa y la historia de empeoramientos paroxísticos (113). Nuestra experiencia confirma la alta prevalencia de comienzo súbito y la progresión rápida pero en nuestra serie no existen antecedentes de otros movimientos anormales previos en los pacientes.

La falta de consistencia y la variabilidad del cuadro también son signos característicos. En nuestra serie sólo se ha podido identificar un pico invariable en la frecuencia del temblor en uno de los pacientes, todos los demás presentaban un temblor claramente identificable visualmente que no presentaba, sin embargo, un pico de frecuencia estable en el análisis FFT ni en los músculos involucrados ni, especialmente, en la monitorización acelerométrica.

Otras claves pueden ser la disminución del movimiento con la distracción, o el aumento dramático de su severidad y complejidad durante cortos periodos de tiempo u otras fluctuaciones durante la observación directa. Ambos fenómenos han sido observados en nuestros pacientes. Una de las pacientes con temblor ortostático psicógeno, realizaba una marcha verdaderamente fuera de toda lógica, como si fallara la fuerza de la musculatura proximal de forma alternante y anárquica, para luego recuperarse completamente.

También son sugestivos la ausencia de signos de enfermedad neurológica orgánica y las características inusuales del movimiento. La desaparición del movimiento anormal cuando supuestamente no se está observando o tras sugestión o placebo son muy indicativas de temblor psicógeno y han sido observadas en el 55% de nuestros pacientes.

La mayor parte de los pacientes presentaban antecedentes psiquiátricos diversos, así como uso de medicación ansiolítica, antidepresiva o antipsicótica. En cualquier caso, en la asociación con otras somatizaciones o datos de patología psiquiátrica, es muy difícil diferenciar los factores psicológicos primarios de los secundarios a la enfermedad. Son muy indicativos la presencia de somatizaciones múltiples o de otros signos “neurológicos” no orgánicos, como la debilidad, la lentitud exagerada, la pérdida sensorial o el reflejo de sorpresa exagerado.

Todos estos datos, nos indican la dificultad que se experimenta, en la mayor parte de los casos, para realizar un diagnóstico definitivo basándose exclusivamente en los criterios clínicos, lo que lleva a que la mayoría de los pacientes acaben etiquetados como “posible movimiento anormal psicógeno”, lo que lleva a un planteamiento terapéutico del tipo “esperar para ver que ocurre”.

Éste puede ser, precisamente, el espacio que deben ocupar los estudios neurofisiológicos, que ayudan cada día más en la identificación precisa y precoz de estos cuadros.

Hemos explorado la posibilidad de realizar un movimiento rítmico de un miembro no afectado al mismo tiempo, que es considerado un signo neurofisiológico característico (197), que podría plantarse incluso como un criterio neurofisiológico diferenciador del TP, especialmente en fases tempranas de presentación del cuadro, pero la maniobra ha producido la desaparición del temblor solo en dos de los casos, razón por la que no ha sido incluido entre los criterios diagnósticos. Muchas de las series incluyen entre los pacientes con temblor psicógeno a los simuladores que, como ya comentamos en la introducción, han sido identificados en estudios experimentales mediante el análisis de la coherencia entre lados. En nuestro estudio no hemos encontrado ningún caso de simulación del temblor, lo que, probablemente, está en relación con la baja incidencia de fluctuaciones con el movimiento inhibitorio contralateral, que tendría así exclusivamente un efecto similar a la distracción cognitiva.

También se describe en muchos casos una maniobra de coactivación positiva de los músculos antagonistas de la articulación temblorosa, que puede detectarse clínica o neurofisiológicamente (198), en nuestra serie se ha observado en el 33% de los pacientes.

El aumento de la amplitud del temblor con el sobrepeso es también sugestivo de temblor psicógeno y no ocurre en el TE o en el TP. En nuestra serie el sobrepeso ha inducido, sin embargo, la desaparición en un caso y la disminución de la amplitud y frecuencia en otro.

Todas estas características pueden ser monitorizadas polimiográficamente y demostradas por análisis de frecuencia y jugar un papel determinante en el diagnóstico del temblor psicógeno, que puede ser diagnosticado así, en la mayor parte de los casos mediante criterios positivos (198).

La aplicación de los criterios diagnósticos seleccionados en nuestro estudio muestra una alta especificidad y baja sensibilidad que no se ve modificada de forma significativa con la incorporación de más criterios. Tampoco cabe esperar modificaciones importantes con un aumento del tamaño muestral, especialmente en lo que se refiere a la especificidad.

12. Mioclonías

La serie presenta casos de mioclonías de diferentes orígenes. Los pacientes con mioclonías abdominales han sido publicados centrándose en la eficacia de la aplicación de la toxina botulínica en su tratamiento (258). Uno de los pacientes ha recibido hasta el momento 7 sesiones de tratamiento con buena respuesta a todas ellas. El registro electromiográfico, que mostraba inicialmente brotes de salvas musculares frecuentes correspondientes a las mioclonías, presenta ahora signos de denervación esporádica, constituido por ondas agudas y fibrilaciones y ausencia prácticamente completa de actividad mioclónica. Estas formas focales de mioclonía, que afectan a un segmento corporal, se piensa que tendrían un generador en tronco del encéfalo o en la médula espinal. Las mioclonías de origen troncoencefálico incluyen las mioclonías diafragmáticas, que se manifiestan como movimientos semirrítmicos de protrusión y aplanamiento de la pared abdominal. Estos movimientos se han relacionado con encefalitis, irritación del nervio frénico o del diafragma y con la exposición a neurolépticos en forma de discinesia tardía. Se ha sugerido que el generador responsable de las mioclonías diafragmáticas se encuentra en el tronco cerebral, como consecuencia de una disfunción de las conexiones dentatorrubroolivares o de los centros respiratorios del bulbo. Las mioclonías segmentarias espinales son consecuencia de contracciones rítmicas de músculos inervados por segmentos medulares adyacentes y se han relacionado con patología estructural medular como tumores, enfermedades desmielinizantes, enfermedades de neurona motora, síndromes paraneoplásicos, etc. Su fisiopatología podría relacionarse con un aumento de la excitabilidad de las motoneuronas del asta anterior de la médula, bien por lesión directa o por pérdida de los mecanismos inhibitorios. En 1991, Brown y colaboradores (259) definen otro tipo de mioclonías espinales, que denominaron propioespinales, producidas por un generador espinal con propagación ascendente y descendente mediante vías espinoespinales. Las mioclonías abdominales o “danza del vientre” podrían, por tanto, ser expresión de mioclonías focales espinales o propioespinales. Probablemente, en el primer paciente, con antecedente de cirugía diafragmática, la irritación del nervio frénico constituía el estímulo periférico al troncoencéfalo que generaba la disfunción de las vías dentatorrubroolivares.

Un buen ejemplo de esta forma de “dispersión espacial” de la mioclonía en segmentos medulares adyacentes es el caso, ya comentado, de la paciente de 31 años que presentaba

una secuencia constante de activación de los músculos recto abdominal y cuádriceps izquierdo.

Los casos de mioclonías de origen cortical son muy heterogéneos y la confirmación de este origen cortical algo esperado por el abordaje clínico. En todos los casos se realizó una batería de pruebas neurofisiológicas dirigidas a la demostración del origen cortical (EEG-poligrafía, aplicación de estímulos luminoso, acústico y somestésico, potenciales evocados somatosensoriales y promediación retrógrada), pero los resultados fueron desiguales.

En el caso del paciente con antecedentes de embriopatía rubeólica, pudo demostrarse el origen cortical en la promediación retrógrada. La ausencia de respuesta en los potenciales evocados somatosensoriales de ambos nervios tibiales estaba probablemente en relación con las secuelas de la encefalopatía. En este paciente se describieron también mioclonías negativas mediante la demostración de la existencia de interrupciones breves de la actividad tónica, no precedidas de una mioclonía negativa en los músculos agonistas e antagonistas del miembro afecto (260).

El paciente de 14 años con historia de crisis epilépticas es un caso de epilepsia mioclónica juvenil (mioclonía del despertar de Janz), que es un síndrome idiopático clásico en el que las crisis mioclónicas pueden ocurrir junto con crisis tónico-clónicas o ausencias, pero no con otros déficits neurológicos. En este cuadro, la mioclonía puede aparecer como primer síntoma mucho tiempo antes de que las crisis de otro tipo se expresen pero en este paciente la presentación clínica fue simultánea. La presencia de salvas generalizadas de polipunta-onda coincidentes con las salvas musculares hicieron innecesarios los estudios de promediación retrógrada.

Respecto al paciente con mioclonías tras la hipoxia, la demostración de puntas y polipuntas en las derivaciones paracentrales de ambos hemisferios coincidiendo con las salvas musculares de distribución difusa han sido descritas por otros autores en los casos de encefalopatía postanóxica crónica (261), no así en el cuadro agudo, cuyas mioclonías se consideran de origen troncoencefálico.

6. CONCLUSIONES

A continuación se exponen, a modo de resumen, algunas de las conclusiones más sobresalientes respecto a la significación diagnóstica y los protocolos a seguir.

1. Significación diagnóstica

1.- El análisis neurofisiológico del temblor y las mioclonías, adecuadamente orientado por una exploración clínica completa y combinado con criterios clínicos dirigidos, posee una especificidad muy alta en todos los tipos sindrómicos, que lo convierte en una poderosa herramienta diagnóstica. El análisis de la ritmicidad de la salvas, que no es posible estimar de forma precisa por exploración visual, permite la diferenciación de los temblores de otros trastornos del movimiento así como el diagnóstico diferencial del temblor intencional y las mioclonías desencadenadas por la acción o la ataxia.

2.- El abordaje video-polimiográfico y la ampliación del número de músculos monitorizados permite una visión más completa del comportamiento de los distintos temblores y mioclonías. Este enfoque proporciona un abordaje exhaustivo de todos los tipos sindrómicos y el descubrimiento de comportamientos hasta ahora infravalorados.

3.- El estudio neurofisiológico está especialmente indicado en las fases precoces del diagnóstico diferencial. Esto resulta notorio en el FEx que, con frecuencia, es un indicador de algún tipo de intoxicación que puede ser reversible; en los casos de Temblor Ortostático puesto que permite distinguir entre los cuadros parkinsonianos, que responderán a levodopa y los primarios cuyo tratamiento difiere ampliamente; en el diagnóstico diferencial del TE y el TP cuando, por encontrarse en fases precoces, el cuadro extrapiramidal no presenta aún otros signos clínicos; y, muy especialmente, en el Temblor Psicógeno, en el que la resolución se hace más difícil según el diagnóstico se demora.

4.- Cada sospecha diagnóstica precisa de exploraciones específicas: en el diagnóstico diferencial del FEx es básica la aplicación de sobrepeso, en el Ortostático Primario el análisis de frecuencia, en el Parkinsoniano y Psicógeno la distracción cognitiva y, en este último, también la maniobra de Coactivación. En el temblor distónico es necesario

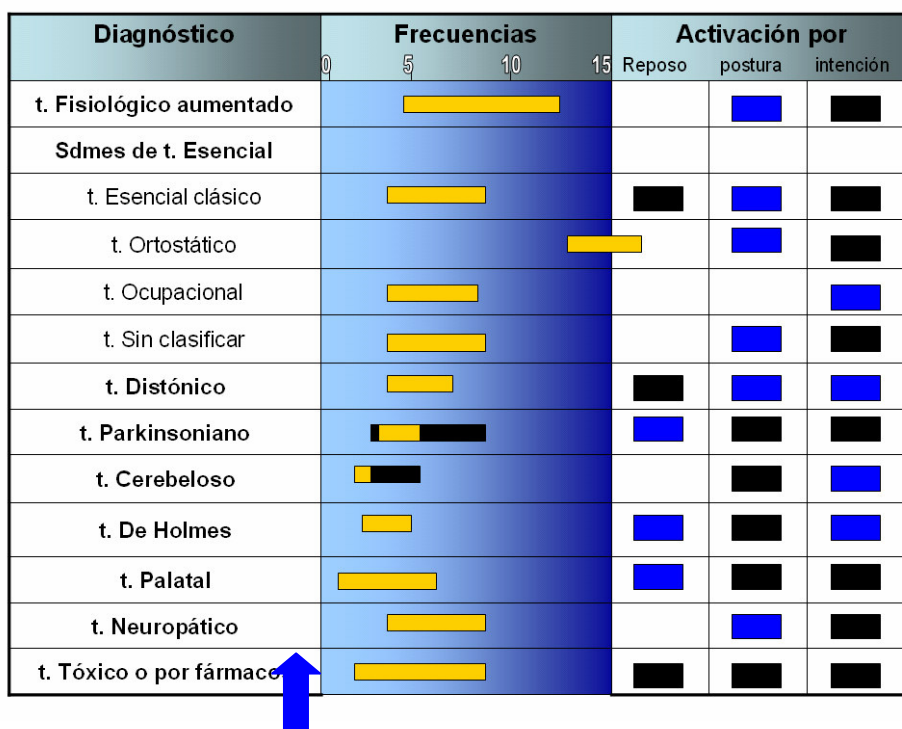
monitorizar la contracción mantenida de los músculos del miembro tembloroso, extendiendo al máximo el número de músculos monitorizados.

5.- La aplicación de nuevas herramientas neurofisiológicas puede eliminar algunas de las lagunas que persisten en la actualidad. Concretamente destacamos las siguientes: a) el periodo silente tras EMT en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos con SPECT normal como el vascular o el inducido por fármacos; b) los registros de larga duración y la CMC en la valoración de la eficacia terapéutica; c) los estudios de coherencia EMG-EMG, EMG-EEG o EMG y otras actividades como las procedentes de los electrodos profundos tras cirugía, en la identificación de los osciladores; d) las tablas digitales en el estudio del TPE y el TP puesto que permiten la valoración de la velocidad de la escritura, así como la amplitud de la oscilación; e) la inhibición recíproca mediante reflejo H del mediano en el calambre del escribiente y los temblores de la escritura.

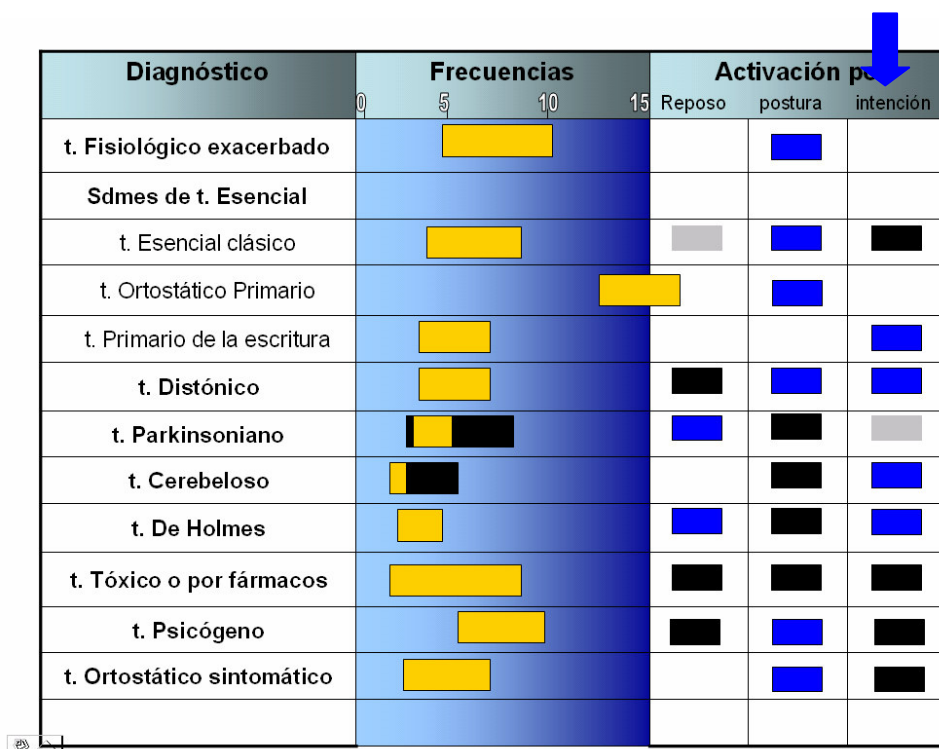
6.- Las técnicas neurofisiológicas no están ampliamente disponibles y esto indica la importancia de la creación de centros suprarregionales de Neurofisiología de Trastornos del Movimiento complejos, que permitan su diagnóstico y seguimiento adecuado, especialmente en los casos en los que el abordaje clínico, aún apoyado en otras pruebas complementarias ya disponibles no resulte concluyente.

<i>Tipo de temblor</i>	<i>Polimiog.</i>	<i>Fase</i>	<i>Frec</i>	<i>Amp</i>	<i>Análisis Curvas</i>	<i>Peso</i>	<i>Reseteo</i>	<i>Reflejos</i>	<i>Distracción Cognitiva</i>	<i>Coactivac</i>	<i>Correlac EEG/EMG</i>
											-
<i>Fisiol.exacerb</i>	-	-	++	++	-	++	-	-	-	-	
<i>Esencial</i>	+	-	+	+	++	-	+	+	-	-	
<i>Distónico</i>	++	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ortostático 1º</i>	+++	+	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Parkinsoniano</i>	+	+	+	+	++	-	+	+	+++	-	-
<i>Cerebeloso</i>	+	-	++	+	-	-	+	-	-	-	-
<i>De Holmes</i>	+	-	++	+	-	-	-	+	-	-	-
<i>2º a Fármacos</i>	++					+	+	-	-	-	
<i>Psicógeno</i>	++	-	++	++	-	-	-	-	+	+++	+
<i>Asterixis</i>	+++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>Cortical</i>	++	+	+	+	-	-	-	++	-		++

Tabla 23: Pruebas neurofisiológicas y su utilidad en los distintos tipos de temblor



Datos por el Consenso y los obtenidos en este estudio



Activación mayoritaria

Activación ocasional

Activación excepcional

2. Diseño de protocolos

A continuación se presentan los protocolos de polimiografía y promediación retrógrada.

El protocolo de polimiografía fue aprobado en el contexto del procedimiento de certificación de calidad ISO que el servicio de Neurofisiología Clínica ha seguido en los últimos años y en el que se encuentra actualmente inmerso.

PROCEDIMIENTO

Poligrafía de Trastornos Motores

	FECHA	NOMBRE	AREA	FIRMA
Elaborado	07.03.07	Dr. Apolinar Rodríguez Albariño Dr. Rafael del Río Villegas	Jefe de Servicio Facultativo Especialista	
Enterado	07.03.07	Dña. Carmen Tena Castellanos	Supervisora de Enfermería	
Revisado	07.03.07	Dr. Apolinar Rodríguez Albariño	Coordinador de Calidad	
Aprobado	07.03.07	Dr. Apolinar Rodríguez Albariño	Jefe de Servicio	

OBJETO

Describir el procedimiento a seguir en la realización de los estudios de poligrafía de los trastornos motores, en la modalidad básica de polimiograma.

LÍMITES DEL PROCEDIMIENTO

Comienza

Comienza con la petición de realización del estudio de poligrafía de los trastornos motores por parte del médico solicitante, ante la presencia de un trastorno del movimiento que precisa estudio neurofisiológico.

La exploración propiamente dicha comienza con la recepción del paciente en el Servicio de Neurofisiología Clínica, procedente de su domicilio, o bien desde una habitación del Hospital, en la que se encuentre ingresado.

Finaliza

Con la interpretación de los resultados y elaboración del informe correspondiente, que se remite al médico solicitante, en el caso de que el seguimiento del paciente se realice en el hospital o que recogerá el paciente en la secretaría del servicio, para llevárselo él mismo, en el caso de procedencia del ambulatorio.

DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO

Material necesario para el registro

Material inventariable:

- Equipo de Electroencefalografía digital, con vídeo sincronizado.
- Cama instalada en una habitación individual confortable, con un sillón.
- Impresora

Material fungible:

- Acelerómetros piezoresistentes.
- Electrodo de cucharilla.
- Electrodo autoadhesivos.
- Agujas desechables.
- Pasta conductora.
- Colodión.

- Secador.
- Cinta métrica.
- Esfigmomanómetro.
- Estetoscopio.
- Esparadrapo.
- Compresas de gasa.
- Guantes.
- Contenedor de residuos.
- Tijeras rectas punta redonda.

Personal responsable del procedimiento

Auxiliar de enfermería: Es responsable de la disponibilidad del material fungible necesario para la exploración. Se encarga de la retirada de los electrodos una vez finalizada la monitorización.

Enfermero/a: Es responsable de la atención al paciente durante la exploración y colabora, en los casos que se precise, en la colocación de los electrodos y en la puesta en marcha y mantenimiento del registro.

Médico: Realiza la historia clínica y la exploración clínica. Decide la pertinencia del estudio y la modalidad de la exploración neurofisiológica. Supervisa el estudio, analiza e interpreta el registro y redacta el informe. Gestiona el mantenimiento del sistema de registro, eliminando archivos tras hacer dos copias en CD de los fragmentos clínicamente significativos. Garantiza el archivo de estos CDs, de las Historias Clínicas (papel) y de los informes (papel y archivos *Word*).

Descripción del procedimiento

1. Obtención de los datos personales del paciente
- 2.- Realización de la historia clínica detallada, incluyendo los antecedentes médicos personales y familiares, la medicación habitual y la anamnesis orientada. (ver anexo 1)
- 3.- Realización de una exploración clínica orientada (ver anexo 2)
- 4.- Realización del registro propiamente dicho:
 - a) Colocación de los electrodos:
 - 1.- Pegar los electrodos que sean necesarios para la monitorización: en el caso del electromiograma de superficie, se colocan en montaje bipolar a 3 cm de distancia entre electrodos, situados sobre el vientre muscular de cada músculo seleccionado para el estudio. En el caso de electrodos para el registro

electroencefalográfico, se colocan, según sistema 10/20, los electrodos en las derivaciones que se precisen para cada caso.

2. Los electrodos son insertados en las entradas de la caja del equipo de 64 canales. Todos los montajes del protocolo “polimiografía” comparten la misma distribución de sensores en el amplificador.

3. Colocar los acelerómetros piezoresistentes sobre la articulación cuyo movimiento quiera monitorizarse. Insertar los acelerómetros, en montaje bipolar, en las entradas 5-6 y 11-12 respectivamente.

4. Colocar el electrodo referencial en la línea media, entre Cz y Pz. El electrodo de tierra sobre cuero cabelludo, en el sitio que resulte más cómodo.

5.- Los electrodos se colocarán orientados de la forma que sea más cómoda, teniendo en cuenta la posición de la caja de entradas, situada habitualmente sobre la cintura del paciente, de manera que en lo posible se eviten bucles y cambios de dirección de los cables.

b) Adquisición de datos del polimiograma:

1.- Contraseña: **LaPaz**, todo seguido, sin espacios y con las mayúsculas en su sitio.


2.- Al abrirse Windows, es posible que aparezca en el centro de la pantalla un mensaje que dice algo así como “No se pudo conectar la llave de hardware...”. En este caso, se pica en Aceptar, y luego se hace doble clic en el icono de Study Room.

3.- Registrar los datos como siempre: si es la primera vez que se le hace un polimiograma al paciente: Test Nuevo, rellenar ID del paciente (PMG- nº de trastorno del movimiento), nombre y apellidos con mayúsculas, y fecha de nacimiento. Luego, pasar al 2º cuadro, seleccionar como “Tipo de Estudio” PMG, “ID del test”, se vuelve a poner lo rellenado en ID del paciente.

4.- Se miden las impedancias Ω , con un umbral de 5,0 kOhm, en los casos de utilización de derivaciones electroencefalográficas.

5.- Seleccionar el montaje según el caso del paciente, de entre los montajes disponibles en el menú, confeccionar uno nuevo en el caso de no disponer de uno que se acomode a las necesidades.

6.- Luego se comienza a registrar picando en el icono Grabación.

7.- Normalmente la imagen de vídeo aparece flotando en el centro de la pantalla. Si no, se pica en Panel, y luego, en la parte superior del Panel, picar en Vídeo y después en la flecha de la izquierda , para sacar la imagen del paciente.

- A** Es preciso advertir al paciente que retire la medicación que pueda interferir en los resultados los días antes de la prueba que sean necesarios. En los casos de estudio del temblor se pedirá la paciente que ingiera algún alimento antes de la realización de la prueba con el propósito de que el ayuno no interfiera de alguna manera los resultados.
- B** A los pacientes se les informa verbalmente del tipo de exploración que se les va a realizar durante la entrevista previa al estudio neurofisiológico. En los casos de monitorización videográfica simultánea se le solicitará consentimiento informado por escrito.
- C** Finalizada la monitorización, el médico responsable analizará todos los archivos informáticos generados (habitualmente el sistema los fragmenta en archivos correlativos de una hora de duración), seleccionará y guardará los clínicamente significativos y eliminará los restantes; redactará el informe, guardando copia en papel y digital, y hará dos copias en CD de los archivos significativos.

DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA

- Deuschl, G., P. Bain, and M. Brin. "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." *Mov Disord.* 13 Suppl 3 (1998): 2-23.
- Shibasaki, H. and M. Hallett. "Electrophysiological studies of myoclonus." *Muscle Nerve* 31.2 (2005): 157-74.
- Manual del Usuario de Medelec Valor.

DOCUMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

No procede

PROCEDIMIENTO

Promediación retrógrada

El registro puede realizarse con el paciente sentado, reclinado o en decúbito supino, dependiendo de lo que interese en cada caso.

La recogida de la señal EMG es idéntica a la de la polimografía, con los filtros fijados en el rango 50-1000 Hz. Puede rectificarse o rectificarse e integrarse la señal para obtener un pulso trigger.

En el caso de mioclonías negativas puede utilizarse el acelerómetro con trigger.

El registro EEG también es el convencional de la polimiografía.

Cuando las mioclonías son de los miembros superiores, los electrodos deben cubrir al menos la región del área motora de la mano, que pueden ser substituidos por razones prácticas por C3 y C4. Para el estudio de las extremidades inferiores debe utilizarse Cz.

Dependiendo de la localización de las descargas, puede extenderse el estudio EEG a otras regiones.

Debe mantenerse la impedancia de los electrodos por debajo de 5 kOhm. Pueden utilizarse montajes referenciales al promedio de ambas orejas o bipolares.

El tiempo de análisis se determina según el estudio pero puede colocarse en 200ms antes y después de la descarga. El número de repeticiones es variable. Habitualmente 50 son suficientes.

Es deseable repetir la exploración al menos en dos ocasiones.

En los casos en los que el filtro de alta frecuencia se encuentre en 1000Hz, es necesario una frecuencia de muestreo de al menos 2000Hz en la conversión analógico-digital.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Elble RJ, Soller WC. Tremor, Baltimore, MD: John Hopkins University Press, 1990;4-10
- (2) Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord 1998; 13 Suppl 3:2-23.
- (3) Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. J Clin Neurophysiol 2004; 21(6):446-450.
- (4) Louis ED, Pullman SL. Comparison of clinical vs. electrophysiological methods of diagnosing of essential tremor. Mov Disord 2001; 16(4):668-673.
- (5) Louis ED. Essential tremor. Lancet Neurol 2005; 4(2):100-110.
- (6) Dana CL. Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. Am J Med Sci 1887; 94: 386-89.
- (7) Findley LJ. Epidemiology and genetics of essential tremor. Neurology 2000; 54(11 Suppl 4):S8-S13.
- (8) Rautakorpi I, Takala J, Marttila RJ, Sievers K, Rinne UK. Essential tremor in a Finnish population. Acta Neurol Scand 1982; 66(1):58-67.
- (9) Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology 2005; 64(10):1721-1725.
- (10) Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Mov Disord 2003; 18(4):389-394.
- (11) Most GF. End de Med Praxis.1836;2:555
- (12) Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. Neurology 1996; 46(5):1200-1205.
- (13) Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjansson K, Frigge ML, Karason A et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. Nat Genet 1997; 17(1):84-87.
- (14) Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Ruszczyk MU. Integrated physical map of the human essential tremor gene region (ETM2) on chromosome 2p24.3-p24.2. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 127(1):128-130.
- (15) Kovach MJ, Ruiz J, Kimonis K, Mueed S, Sinha S, Higgins C et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. Genet Med 2001; 3(3):197-199.

- (16) Abbruzzese G, Pigullo S, Di Maria E, Martinelli P, Barone P, Marchese R et al. Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population. *Neurol Sci* 2001; 22(1):39-40.
- (17) Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Tan EK, Rooney JP. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 64(3):417-421.
- (18) Louis ED, Zheng W, Applegate L, Shi L, Factor-Litvak P. Blood harmane concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology* 2005; 65(3):391-396.
- (19) Louis ED, Ottman R, Ford B, Pullman S, Martinez M, Fahn S et al. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16(3):124-133.
- (20) Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66(1):69-74.
- (21) Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57(5):785-790.
- (22) Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006; 66(10):1500-1505.
- (23) Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54(8):1596-1602.
- (24) Lorenz D, Schwieger D, Moises H, Deuschl G. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord* 2006; 21(8):1114-1118.
- (25) Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT. Impact of cervical dystonia on quality of life. *Mov Disord* 2002; 17:838-841.
- (26) Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, Pullman SL et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16(5):914-920.
- (27) Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(5):466-470.
- (28) Louis ED, Ford B, Wendt KJ, Lee H, Andrews H. A comparison of different bedside tests for essential tremor. *Mov Disord* 1999; 14(3):462-467.
- (29) Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 4):S7.
- (30) Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 4):S2-S6.
- (31) Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41(2 (Pt 1)):234-238.

- (32) Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117 (Pt 4):805-824.
- (33) Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002; 17(2):313-316.
- (34) Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123 (Pt 8):1568-1580.
- (35) Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60(3):405-410.
- (36) Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001; 24(6):716-735.
- (37) Jankovic J. Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 4):S21-S25.
- (38) Burne JA, Hayes MW, Fung VS, Yiannikas C, Boljevac D. The contribution of tremor studies to diagnosis of parkinsonian and essential tremor: a statistical evaluation. *J Clin Neurosci* 2002; 9(3):237-242.
- (39) Deuschl G, Lucking CH, Schenck E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(11):1435-1441.
- (40) Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord* 2002; 17(4):638-644.
- (41) Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol* 2000; 57(8):1194-1198.
- (42) Milanov I. Clinical and electromyographic assessment of essential tremor treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8(5):343-348.
- (43) Golan D, Giladi N, Thorne R, Korczyn AD, Simon ES. Subdivision of essential tremor patients according to physiologic characteristics. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(6):393-397.
- (44) Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124(Pt 11):2278-2286.
- (45) Duval C, Sadikot AF, Panisset M. Bradykinesia in patients with essential tremor. *Brain Res* 2006; 1115(1):213-216.
- (46) Montgomery EB, Jr., Baker KB, Lyons K, Koller WC. Motor initiation and execution in essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15(3):511-515.

- (47) Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 1984; 34(2):221-222.
- (48) Zeuner KE, Molloy FM, Shoge RO, Goldstein SR, Wesley R, Hallett M. Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord* 2003; 18(11):1280-1285.
- (49) Leads from the MMWR. Street-drug contaminant causing parkinsonism. *JAMA* 1984; 252(3):331.
- (50) Elble RJ, Higgins C, Leffler K, Hughes L. Factors influencing the amplitude and frequency of essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9(6):589-596.
- (51) Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000; 55(10):1547-1551.
- (52) Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord* 2003; 18(1):90-93.
- (53) Louis ED, Benito-Leon J, Ottman R, Bermejo-Pareja F. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69(21):1982-1989.
- (54) Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 1984; 41(8):880-881.
- (55) Pazzaglia P, Sabattini L, Lugaesi E. [On an unusual disorder of erect standing position (observation of 3 cases)]. *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment* 1970; 94(2):450-457.
- (56) Brown P. New clinical sign for orthostatic tremor. *Lancet* 1995; 346(8970):306-307.
- (57) Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, Byrnes ML, Thickbroom GW, Stell R et al. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2006; 21(7):900-905.
- (58) McManis PG, Sharbrough FW. Orthostatic tremor: clinical and electrophysiologic characteristics. *Muscle Nerve* 1993; 16(11):1254-1260.
- (59) Gerschlagel W, Katzenschlager R, Schrag A, Lees AJ, Brown P, Quinn N et al. Quality of life in patients with orthostatic tremor. *J Neurol* 2003; 250(2):212-215.
- (60) Fung VS, Sauner D, Day BL. A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain* 2001; 124(Pt 2):322-330.
- (61) Gerschlagel W, Munchau A, Katzenschlager R, Brown P, Rothwell JC, Quinn N et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004; 19(7):788-795.
- (62) Bateman D. Valuable tool for patients with orthostatic tremor. *Mov Disord* 2003; 18(1):114.

- (63) McAuley JH, Britton TC, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. The timing of primary orthostatic tremor bursts has a task-specific plasticity. *Brain* 2000; 123 (Pt 2):254-266.
- (64) Piboolnurak P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic spectrum of orthostatic tremor: Case series of 26 subjects. *Mov Disord* 2005.
- (65) Contarino MF, Welter ML, Agid Y, Hartmann A. Orthostatic tremor in monozygotic twins. *Neurology* 2006; 66(10):1600-1601.
- (66) Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov Disord* 1998; 13(5):829-831.
- (67) Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, Byrnes ML, Thickbroom G, Stell R et al. Gabapentin can improve postural stability and quality of life in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2005; 20(7):865-870.
- (68) Papa SM, Gershanik OS. Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov Disord* 1988; 3(2):97-108.
- (69) FitzGerald PM, Jankovic J. Orthostatic tremor: an association with essential tremor. *Mov Disord* 1991; 6(1):60-64.
- (70) Britton TC, Thompson PD, van der KW, Rothwell JC, Day BL, Findley LJ et al. Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *J Neurol* 1992; 239(4):209-217.
- (71) Britton TC, Thompson PD, van der KW, Rothwell JC, Day BL, Findley LJ et al. Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *J Neurol* 1992; 239(4):209-217.
- (72) Apartis E, Tison F, Arne P, Jedynak CP, Vidailhet M. Fast orthostatic tremor in Parkinson's disease mimicking primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2001; 16(6):1133-1136.
- (73) Finkel MF. Pramipexole is a possible effective treatment for primary orthostatic tremor (shaky leg syndrome). *Arch Neurol* 2000; 57(10):1519-1520.
- (74) Katzenschlager R, Costa D, Gerschlag W, O'Sullivan J, Zijlmans J, Gacinovic S et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol* 2003; 53(4):489-496.
- (75) Sharott A, Marsden J, Brown P. Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiological response to instability. *Mov Disord* 2003; 18(2):195-199.
- (76) Jedynak P, Agid Y. Primary orthostatic tremor and unsteadiness. *Mov Disord* 2004; 19(8):989.
- (77) Boroojerdi B, Ferbert A, Foltys H, Kosinski CM, Noth J, Schwarz M. Evidence for a non-orthostatic origin of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(3):284-288.

- (78) Rothwell JC, Traub MM, Marsden CD. Primary writing tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42(12):1106-1114.
- (79) Cohen LG, Hallett M, Sudarsky L. A single family with writer's cramp, essential tremor, and primary writing tremor. *Mov Disord* 1987; 2(2):109-116.
- (80) Bain PG, Findley LJ, Britton TC, Rothwell JC, Gresty MA, Thompson PD et al. Primary writing tremor. *Brain* 1995; 118 (Pt 6):1461-1472.
- (81) Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117 (Pt 2):317-323.
- (82) Curra A, Bagnato S, Berardelli A. Recent findings in cranial and cervical dystonia: how they help us to understand the pathophysiology of dystonia. *Suppl Clin Neurophysiol* 2006; 58:257-265.
- (83) Lorenzano C, Priori MA, Curra A, Gilio F, Manfredi M, Berardelli A. Impaired EMG inhibition elicited by tendon stimulation in dystonia. *Neurology* 2000; 55(12):1789-1793.
- (84) Hummel F, Andres F, Altenmuller E, Dichgans J, Gerloff C. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain* 2002; 125(Pt 2):404-420.
- (85) Munchau A, Schrag A, Chuang C, MacKinnon CD, Bhatia KP, Quinn NP et al. Arm tremor in cervical dystonia differs from essential tremor and can be classified by onset age and spread of symptoms. *Brain* 2001; 124(Pt 9):1765-1776.
- (86) Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13(2):110-121.
- (87) Valls-Sole J, Valdeoriola F. Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(6):792-805.
- (88) Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1993; 43(3 Pt 1):552-556.
- (89) Remy P, de Recondo A, Defer G, Loc'h C, Amarenco P, Plante-Bordeneuve V et al. Peduncular 'rubral' tremor and dopaminergic denervation: a PET study. *Neurology* 1995; 45(3 Pt 1):472-477.
- (90) Tissingh G, Bergmans P, Booij J, Winogrodzka A, van Royen EA, Stoof JC et al. Drug-naïve patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [123I]beta-CIT SPECT. *J Neurol* 1998; 245(1):14-20.
- (91) Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3:S28-S40.

- (92) Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56(3):334-337.
- (93) Zimmermann R, Deuschl G, Hornig A, Schulte-Monting J, Fuchs G, Lucking CH. Tremors in Parkinson's disease: symptom analysis and rating. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17(4):303-314.
- (94) Milanov I, I. Clinical and electromyographic examinations of Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6(4):229-235.
- (95) Chang MH, Chang TW, Lai PH, Sy CG. Resting tremor only: a variant of Parkinson's disease or of essential tremor. *J Neurol Sci* 1995; 130(2):215-219.
- (96) Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Evidente VG, Hernandez JL, Adler CH. Corticomuscular coherence is increased in the small postural tremor of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(4):492-499.
- (97) Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(4):510-514.
- (98) Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. [Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmacovigilance]. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150(11):757-762.
- (99) Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4(12):866-876.
- (100) Jellinger KA. The neuropathologic diagnosis of secondary parkinsonian syndromes. *Adv Neurol* 1996; 69:293-303.
- (101) Rektor I, Rektorova I, Kubova D. Vascular parkinsonism - an update. *J Neurol Sci* 2006.
- (102) Gerschlager W, Bencsits G, Pirker W, Bloem BR, Asenbaum S, Prayer D et al. [123I]beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(3):518-523.
- (103) Farkas Z, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12(1):49-55.
- (104) Roze E, Coelho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fenelon G et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(8):1245-1248.
- (105) Benito-Leon J, Rodriguez J, Orti-Pareja M, yuso-Peralta L, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA. Symptomatic orthostatic tremor in pontine lesions. *Neurology* 1997; 49(5):1439-1441.
- (106) Setta F, Manto MU. Orthostatic tremor associated with a pontine lesion or cerebellar disease. *Neurology* 1998; 51(3):923.

- (107) Setta F, Jacquy J, Hildebrand J, Manto MU. Orthostatic tremor associated with cerebellar ataxia. *J Neurol* 1998; 245(5):299-302.
- (108) del Rio-Villegas R, Albares-Tendero FJ, Arpa-Gutierrez FJ, Vivancos-Matellano F, Lopez-Pajaro LF, Merino-Torres R et al. [The contributions of a neurophysiological study in the diagnosis of patient with orthostatic tremor]. *Rev Neurol* 2003; 36(4):395-397.
- (109) Holmes G. On certain tremors in organic cerebral lesions. *Brain* 1904;27:327–375.
- (110) Pezzini A, Zavarise P, Palvarini L, Viale P, Oladeji O, Padovani A. Holmes' tremor following midbrain Toxoplasma abscess: clinical features and treatment of a case. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8(3):177-180.
- (111) Hertel F, Zuchner M, Decker C, Erken E, Libri S, Schmitt M et al. Unilateral Holmes tremor, clearly responsive to cerebrospinal fluid release, in a patient with an ischemic midbrain lesion and associated chronic hydrocephalic ventricle enlargement. Case report. *J Neurosurg* 2006; 104(3):448-451.
- (112) Brown P, Thompson PD. Electrophysiological aids to the diagnosis of psychogenic jerks, spasms, and tremor. *Mov Disord* 2001; 16(4):595-599.
- (113) Schrag A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(4):399-404.
- (114) Friedreich N. Paramyoclonus multiplex. *Neuropathologische Beobachtungen. Arch Path Anat (Virchow Arch)* 1881;86:421-434.
- (115) Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders*. London: Butterworths, 1982: 196-248.
- (116) Monday K, Jankovic J. Psychogenic myoclonus. *Neurology* 1993; 43(2):349-352.
- (117) Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004; 3(10):598-607.
- (118) Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2000; 23(3):321-335.
- (119) Terada K, Ikeda A, Mima T, Kimura M, Nagahama Y, Mioka Y, et al. Familial cortical myoclonic tremor as a unique form of cortical reflex myoclonus. *Mov Disord* 1997;12:370 -377.
- (120) Okuma Y, Fujishima K, Miwa H, Mori H, Mizuno Y. Myoclonic tremulous movements in multiple system atrophy are a form of cortical myoclonus. *Mov Disord* 2005; 20(4):451-456.
- (121) Rodriguez ME, Artieda J, Zubieta JL, Obeso JA. Reflex myoclonus in olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(3):316-319.

- (122) Okuma Y, Tanaka R, Fujishima K, Kobayashi T, Mizuno Y. Cortical reflex action myoclonus in neurosyphilis. *Eur Neurol* 2001; 45(3):193-194.
- (123) Caviness JN. Myoclonus and neurodegenerative disease--what's in a name? *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9(4):185-192.
- (124) Brunt ERP, van Weerden TW, Pruim J, Lakke WPFJ. Unique myoclonic pattern in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 1995; 10: 132-42.
- (125) Salazar G, Valls-Sole J, Marti MJ, Chang H, Tolosa ES. Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000; 15: 77-83
- (126) Ikeda A, Kakigi R, Funai N, Neshige R, Kuroda Y, Shibasaki H. Cortical tremor: a variant of cortical reflex myoclonus. *Neurology* 1990; 40: 1561-65.
- (127) Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13(2):133-144.
- (128) Grosse P, Cassidy MJ, Brown P. EEG-EMG, MEG-EMG and EMG-EMG frequency analysis: physiological principles and clinical applications. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(10):1523-1531.
- (129) Marsden JF, Brown P, Salenius S. Involvement of the sensorimotor cortex in physiological force and action tremor. *Neuroreport* 2001; 12(9):1937-1941.
- (130) Murayama N, Lin YY, Salenius S, Hari R. Oscillatory interaction between human motor cortex and trunk muscles during isometric contraction. *Neuroimage* 2001; 14(5):1206-1213.
- (131) Kristeva-Feige R, Fritsch C, Timmer J, Lucking CH. Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization during a maintained motor contraction task. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(1):124-131.
- (132) Brown P, Salenius S, Rothwell JC, Hari R. Cortical correlate of the Piper rhythm in humans. *J Neurophysiol* 1998; 80(6):2911-2917.
- (133) Jefferys JG, Traub RD, Whittington MA. Neuronal networks for induced '40 Hz' rhythms. *Trends Neurosci* 1996; 19(5):202-208.
- (134) Stein RB, Lee RG, Nichols TR. Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978;(34):512-519.
- (135) Oguztoreli MN, Stein RB. Interactions between centrally and peripherally generated neuromuscular oscillations. *J Math Biol* 1979; 7(1):1-30.
- (136) Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999; 14(4):557-571.
- (137) Elble RJ, Randall JE. Mechanistic components of normal hand tremor. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44(1):72-82.

- (138) Hagbarth KE, Young RR. Participation of the stretch reflex in human physiological tremor. *Brain* 1979; 102(3):509-526.
- (139) Raethjen J, Pawlas F, Lindemann M, Wenzelburger R, Deuschl G. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(10):1825-1837.
- (140) Elble RJ, Higgins C, Elble S. Electrophysiologic transition from physiologic tremor to essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20(8):1038-1042.
- (141) Hashimoto T, Sato H, Shindo M, Hayashi R, Ikeda S. Peripheral mechanisms in tremor after traumatic neck injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(5):585-587.
- (142) Allum JH, Dietz V, Freund HJ. Neuronal mechanisms underlying physiological tremor. *J Neurophysiol* 1978; 41(3):557-571.
- (143) Elble RJ. Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(4):624-635.
- (144) Raethjen J, Lindemann M, Dimpelmann M, Wenzelburger R, Stolze H, Pfister G et al. Corticomuscular coherence in the 6-15 Hz band: is the cortex involved in the generation of physiologic tremor? *Exp Brain Res* 2002; 142(1):32-40.
- (145) Hellwig B, Haussler S, Schelter B, Lauk M, Guschlbauer B, Timmer J et al. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet* 2001; 357(9255):519-523.
- (146) Koster B, Lauk M, Timmer J, Winter T, Guschlbauer B, Glocker FX et al. Central mechanisms in human enhanced physiological tremor. *Neurosci Lett* 1998; 241(2-3):135-138.
- (147) Elble RJ. Origins of tremor. *Lancet* 2000; 355(9210):1113-1114.
- (148) Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 4):S14-S20.
- (149) Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci* 1993; 114(1):45-48.
- (150) Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41(1):32-40.
- (151) Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34(1):82-90.
- (152) Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342(7):461-468.

- (153) Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002; 333(1):17-20.
- (154) Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336(8722):1028-1030.
- (155) Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66(11):1756-1759.
- (156) Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2):273-276.
- (157) Farkas Z, Szirmai I, Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21(8):1196-1199.
- (158) Shinomaya I, Ninchoi T, Uemura K. The finger-tapping test: a quantitative analysis. *Arch Neurol* 1990;46:681- 684.
- (159) Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Rapid wrist movements in patients with essential tremor: the critical role of the second agonist burst. *Brain* 1994;117:39-47.
- (160) Lauk M, Koster B, Timmer J, Guschlbauer B, Deuschl G, Lucking CH. Side-to-side correlation of muscle activity in physiological and pathological human tremors. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(10):1774-1783.
- (161) Raethjen J, Lindemann M, Schmaljohann H, Wenzelburger R, Pfister G, Deuschl G. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov Disord* 2000; 15(1):84-94.
- (162) Hellwig B, Schelter B, Guschlbauer B, Timmer J, Lucking CH. Dynamic synchronisation of central oscillators in essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(8):1462-1467.
- (163) Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56:1-29.
- (164) Brown P. Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms. *Prog Neurobiol* 2000; 60(1):97-108.
- (165) Salenius S, Avikainen S, Kaakkola S, Hari R, Brown P. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain* 2002; 125(Pt 3):491-500.
- (166) Hunker CJ, Abbs JH. Uniform frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Mov Disord* 1990; 5(1):71-77.

- (167) O'Suilleabhain PE, Matsumoto JY. Time-frequency analysis of tremors. *Brain* 1998; 121 (Pt 11):2127-2134.
- (168) Bergman H, Raz A, Feingold A, Nini A, Nelken I, Hansel D et al. Physiology of MPTP tremor. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:29-34.
- (169) Nini A, Feingold A, Slovlin H, Bergman H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1995;74:1800-1805
- (170) Britton TC, Thompson PD, van der KW, Rothwell JC, Day BL, Findley LJ et al. Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *J Neurol* 1992; 239(4):209-217.
- (171) Wu YR, Ashby P, Lang AE. Orthostatic tremor arises from an oscillator in the posterior fossa. *Mov Disord* 2001; 16(2):272-279.
- (172) Spiegel J, Fuss G, Krick C, Dillmann U. Impact of different stimulation types on orthostatic tremor. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(3):569-575.
- (173) Schrag A, Bhatia K, Brown P, Marsden CD. An unusual jaw tremor with characteristics of primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 1999; 14(3):528-530.
- (174) Lauk M, Koster B, Timmer J, Guschlbauer B, Deuschl G, Lucking CH. Side-to-side correlation of muscle activity in physiological and pathological human tremors. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(10):1774-1783.
- (175) Koster B, Lauk M, Timmer J, Poersch M, Guschlbauer B, Deuschl G et al. Involvement of cranial muscles and high intermuscular coherence in orthostatic tremor. *Ann Neurol* 1999; 45(3):384-388.
- (176) Pfeiffer G, Hinse P, Humbert T, Riemer G. Neurophysiology of orthostatic tremor. Influence of transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39(1):49-53.
- (177) Wills AJ, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. *Neurology* 1996; 46(3):747-752.
- (178) Norton JA, Wood DE, Day BL. Is the spinal cord the generator of 16-Hz orthostatic tremor? *Neurology* 2004; 62(4):632-634.
- (179) Mauritz KH, Schmitt C, Dichgans J. Delayed and enhanced long latency reflexes as the possible cause of postural tremor in late cerebellar atrophy. *Brain* 1981; 104(Pt 1):97-116.
- (180) Friedman JH. "Rubral" tremor induced by a neuroleptic drug. *Mov Disord* 1992; 7(3):281-282.
- (181) Krack P, Deuschl G, Kaps M, Warnke P, Schneider S, Traupe H. Delayed onset of "rubral tremor" 23 years after brainstem trauma. *Mov Disord* 1994; 9(2):240-242.

- (182) Bain P. A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(8):839-844.
- (183) Sanes JN, Hallett M. Limb positioning and magnitude of essential tremor and other pathological tremors. *Mov Disord* 1990; 5(4):304-309.
- (184) Norman KE, Edwards R, Beuter A. The measurement of tremor using a velocity transducer: comparison to simultaneous recordings using transducers of displacement, acceleration and muscle activity. *J Neurosci Methods* 1999; 92(1-2):41-54.
- (185) Duval C. Rest and postural tremors in patients with Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006; 70(1):44-48.
- (186) Davis BJ, O'Connell J. Shoulder, elbow and wrist components of physiologic tremor amplitudes measured using a laser penlight. *Eur Neurol* 2000; 43(3):152-154.
- (187) Hefter H, Homberg V, Reiners K, Freund HJ. Stability of frequency during long-term recordings of hand tremor. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67(5):439-446.
- (188) Lauk M, Timmer J, Guschlbauer B, Hellwig B, Lucking CH. Variability of frequency and phase between antagonistic muscle pairs in pathological human tremors. *Muscle Nerve* 2001; 24(10):1365-1370.
- (189) Gresty M, Buckwell D. Spectral analysis of tremor: understanding the results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(11):976-981.
- (190) Elble RJ. Physiologic and essential tremor. *Neurology* 1986; 36(2):225-231.
- (191) Timmer J, Lauk M, Deuschl G. Quantitative analysis of tremor time series. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101(5):461-468.
- (192) Lauk M, Timmer J, Lucking CH, Honerkamp J, Deuschl G. A software for recording and analysis of human tremor. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 60(1):65-77.
- (193) Mancini ML, Bartolini M, Tambasco N, Gallai V. Assessment of tremor: a new computerised tool for clinical practice. *J Clin Neurosci* 2004; 11(4):364-367.
- (194) Peters M. Simultaneous performance of two motor activities: the factor of timing. *Neuropsychologia* 1977; 15(3):461-465.
- (195) McAuley JH, Rothwell JC, Marsden CD, Findley LJ. Electrophysiological aids in distinguishing organic from psychogenic tremor. *Neurology* 1998; 50(6):1882-1884.
- (196) Deuschl G. Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl* 1999; 56:211-220.

- (197) Kumru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Marti MJ, Sanegre MT, Tolosa E. Transient arrest of psychogenic tremor induced by contralateral ballistic movements. *Neurosci Lett* 2004; 370(2-3):135-139.
- (198) Deuschl G, Koster B, Lucking CH, Scheidt C. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998; 13(2):294-302.
- (199) Homberg V, Hefter H, Reiners K, Freund HJ. Differential effects of changes in mechanical limb properties on physiological and pathological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(5):568-579.
- (200) Burne JA, Blanche T, Morris JJ. Muscle loading as a method to isolate the underlying tremor components in essential tremor and Parkinson's disease. *Muscle Nerve* 2004; 30(3):347-355.
- (201) Timmer J, Lauk M, Pflieger W, Deuschl G. Cross-spectral analysis of physiological tremor and muscle activity. I. Theory and application to unsynchronized electromyogram. *Biol Cybern* 1998; 78(5):349-357.
- (202) Milanov I, Sheinkova G. Clinical and electromyographic examination of tremor in patients with thyrotoxicosis. *Int J Clin Pract* 2000; 54(6):364-367.
- (203) Singer W. Neurobiology. Striving for coherence. *Nature* 1999; 397(6718):391, 393.
- (204) Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain* 2000; 123 (Pt 7):1459-1470.
- (205) Welsh JP, Llinas R. Some organizing principles for the control of movement based on olivocerebellar physiology. *Prog Brain Res* 1997; 114:449-461.
- (206) Burnet H, Lenoir P, Jammes Y. Changes in respiratory muscle activity in conscious cats during experimental dives at 101 ATA. *J Appl Physiol* 1992; 73(2):465-472.
- (207) Sudmeyer M, Pollok B, Hefter H, Gross J, Butz M, Wojtecki L et al. Synchronized brain network underlying postural tremor in Wilson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(11):1935-1940.
- (208) McAuley J, Rothwell J. Identification of psychogenic, dystonic, and other organic tremors by a coherence entrainment test. *Mov Disord* 2004; 19(3):253-267.
- (209) Raethjen J, Kopper F, Govindan RB, Volkmann J, Deuschl G. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor. *Neurology* 2004; 63(5):812-815.
- (210) Buchman AS, Leurgans S, Gottlieb GL, Chen CH, Almeida GL, Corcos DM. Effect of age and gender in the control of elbow flexion movements. *J Mot Behav* 2000; 32(4):391-399.
- (211) Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Modulation of postural wrist tremors by magnetic stimulation of the motor cortex in patients with Parkinson's disease or essential tremor and in normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol* 1993; 33(5):473-479.

- (212) Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Modulation of postural tremors at the wrist by supramaximal electrical median nerve shocks in essential tremor, Parkinson's disease and normal subjects mimicking tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(10):1085-1089.
- (213) Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. "Resetting" of postural tremors at the wrist with mechanical stretches in Parkinson's disease, essential tremor, and normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol* 1992; 31(5):507-514.
- (214) Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19(4):272-293.
- (215) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437):1106-1107.
- (216) Dioszeghy P, Hidasi E, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39(2):101-105.
- (217) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5):1398-1403.
- (218) Artola A, Brocher S, Singer W. Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 1990; 347(6288):69-72.
- (219) Weiss SR, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 1995; 6(16):2171-2176.
- (220) Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol* 2002; 59(3):413-417.
- (221) van Someren EJ, Pticek MD, Speelman JD, Schuurman PR, Esselink R, Swaab DF. New actigraph for long-term tremor recording. *Mov Disord* 2006; 21(8):1136-1143.
- (222) Boose A, Spieker S, Jentgens C, Dichgans J. Wrist tremor: investigation of agonist-antagonist interaction by means of long-term EMG recording and cross-spectral analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101(4):355-363.
- (223) Spieker S, Boose A, Breit S, Dichgans J. Long-term measurement of tremor. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:81-84.
- (224) Scholz E, Bacher M, Diener HC, Dichgans J. Twenty-four-hour tremor recordings in the evaluation of the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 1988; 235(8):475-484.

- (225) Rudzinska M, Izvorski A, Banaszekiewicz K, Bukowczan S, Marona M, Szczudlik A. Quantitative tremor measurement with the computerized analysis of spiral drawing. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41(6):510-516.
- (226) Baroni A, Benvenuti F, Fantini L, Pantaleo T, Urbani F. Human ballistic arm abduction movements: effects of L-dopa treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34(7):868-876.
- (227) Robichaud JA, Pfann KD, Comella CL, Corcos DM. Effect of medication on EMG patterns in individuals with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(5):950-960.
- (228) Trosch RM, Pullman SL. Botulinum toxin A injections for the treatment of hand tremors. *Mov Disord* 1994; 9(6):601-609.
- (229) Lukhanina EP, Kapoustina MT, Karaban IN. A quantitative surface electromyogram analysis for diagnosis and therapy control in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6(2):77-86.
- (230) Wills AJ, Brusa L, Wang HC, Brown P, Marsden CD. Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(5):681-684.
- (231) Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, Seppi K, Wissel J, Trinka E et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia* 2005; 46(2):320-323.
- (232) Fung VS, Sauner D, Day BL. A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain* 2001; 124(Pt 2):322-330.
- (233) Yarrow K, Brown P, Gresty MA, Bronstein AM. Force platform recordings in the diagnosis of primary orthostatic tremor. *Gait Posture* 2001; 13(1):27-34.
- (234) van Someren EJ, van Gool WA, Vonk BF, Mirmiran M, Speelman JD, Bosch DA et al. Ambulatory monitoring of tremor and other movements before and after thalamotomy: a new quantitative technique. *J Neurol Sci* 1993; 117(1-2):16-23.
- (235) Pacchetti C, Mancini F, Bulgheroni M, Zangaglia R, Cristina S, Sandrini G et al. Botulinum toxin treatment for functional disability induced by essential tremor. *Neurol Sci* 2000; 21(6):349-353.
- (236) Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004; 3(10):598-607.
- (237) Grinker RR, Serota H, Stein SI. Myoclonic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;40:968 -980
- (238) Dawson GD. The relation between the electroencephalogram and muscle action potentials in certain convulsive states. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1946;9:5-22
- (239) Bain PG, Findley LJ, Assessing Tremor Severity. *A Clinical Handbook*. London: Smith-Gordon and Co, 1993

- (240) Hardesty DE, Maraganore DM, Matsumoto JY, Louis ED. Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. *Mov Disord* 2004; 19(5):529-533.
- (241) Brown P. New clinical sign for orthostatic tremor. *Lancet* 1995; 346(8970):306-307.
- (242) Elble RJ, Soller WC. *Tremor*, Baltimore, MD: John Hopkins University Press, 1990
- (243) Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41(8):1298-1299.
- (244) Payami H, Montee K, Grimslid H, Shattuc S, Kaye J. Increased risk of familial late-onset Alzheimer's disease in women. *Neurology* 1996; 46(1):126-129.
- (245) Kim JS, Lee MC. Leg tremor mimicking orthostatic tremor as an initial manifestation of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8(3):397-398.
- (246) Mastain B, Cassim F, Guieu JD, Destee A. ["Primary" orthostatic tremor. 10 clinical electrophysiologic observations]. *Rev Neurol (Paris)* 1998; 154(4):322-329.
- (247) Charcot JM. De la paralysie agitante. In *Oeuvres complètes de J.M. Charcot: leçons sur les maladies du système nerveux*. Paris:Bureau du Progrès Médical; 1892. p 157-188
- (248) Sethi KD, Zamrini EY. Asymmetry in clinical features of drug-induced parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2(1):64-66.
- (249) Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cancado E, Azevedo RS, Scaff M et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21(12):2192-2196.
- (250) Kandler RH, Jarratt JA, Sagar HJ, Gumpert EJ, Venables GS, Davies-Jones GA et al. Abnormalities of central motor conduction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1990; 100(1-2):94-97.
- (251) Scott BL, Jankovic J. Delayed-onset progressive movement disorders after static brain lesions. *Neurology* 1996; 46(1):68-74.
- (252) Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of patients with midbrain and cerebellar tremor. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002; 42(2):105-112.
- (253) Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Valproate tremors. *Neurology* 1982; 32: 428-32.
- (254) Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(4):406-412.

- (255) Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, Ron MA, Grasby PM. Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet* 2000; 355(9211):1243-1244.
- (256) Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of patients with psychogenic tremor. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002; 42(7):387-392.
- (257) Ranawaya R, Riley D, Lang A. Psychogenic dyskinesias in patients with organic movement disorders. *Mov Disord* 1990; 5(2):127-133.
- (258) Vivancos-Matellano F, Arpa-Gutierrez FJ, Perez-Conde MC, Rio-Villegas R, Martinez-Castrillo JC. Eficacia de la toxina botulínica tipo A en dos casos de mioclonías abdominales refractarios a la terapia convencional. *Rev Neurol* 2006; 42(1):59-61.
- (259) Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Axial myoclonus of propriospinal origin. *Brain* 1991; 114:197-214
- (260) Rubboli G, Tassinari CA. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management. *Neurophysiol Clin* 2006; 36(5-6):337-343.
- (261) Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000; 15 Suppl 1:8-13.

8. SIGLAS

BF: Bíceps femoral

CMC: Conducción Motora Central

COP: Centros de Presión en la Posturografía

CRS: Clinical Rating Scale (Escala clínica de la amplitud del temblor)

DD: diagnóstico diferencial

EEG: Electroencefalograma

EM: Esclerosis Múltiple

EMG: Electromiograma

EMT: Estimulación Magnética Transcraneal

EMTr: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

EP: Enfermedad de Parkinson

FFT: Fast Fourier Transformation

Gpe: Globus Palidus Externo

¹H MRSI: Espectroscopía de Resonancia Magnética Protónica

MDS: Movement Disorders Society

MV: Movimiento Voluntario

PET: Tomografía por emisión de positrones (en inglés)

QOL: calidad de vida

S: Sóleo

STN: Núcleo Subtalámico

TA: Tibial Anterior

TD: Temblor Distónico

TE: Temblor Esencial

TFEx: Temblor Fisiológico Exacerbado

TO: Temblor Ortostático

TO: Temblor Ortostático Primario

TP: Temblor Psicógeno

TPE: Temblor Primario de la Escritura

TR: Temblor Rúbrico

VI: Vasto Interno

9. APÉNDICE DE DOCUMENTOS

Documento 1: Hoja informativa para pacientes.

Documento 2: Consentimiento informado

Documento 3: Protocolo de exploración clínica

Documento 4: Volante de petición

HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES

PRUEBA A REALIZAR: **Poligrafía de trastornos motores (PMG)**

PREPARACIÓN: Es importante evitar el efecto que el ayuno tiene sobre la prueba, por lo que deberá comer alguna cosa en las horas previas. Debe evitar comidas o bebidas excitantes como el café o el té. Trate de vestir ropa cómoda, que permita un acceso sencillo a la exploración de las áreas afectadas. Procure acudir con la cabeza limpia, seca y sin laca. Algunos medicamentos interfieren en los resultados de la prueba, por lo que deberá evaluarse la retirada de los mismos, en los casos en que fuera posible. Los días previos a la realización de la prueba recibirá indicaciones precisas por vía telefónica.

EXPLORACIÓN: Consiste en el registro de la actividad eléctrica de los músculos y, en ocasiones, también del cerebro (EEG: electroencefalograma), al mismo tiempo que se le graba con una cámara de vídeo.

TÉCNICA: El registro se hace a partir de electrodos que se colocan pegados sobre los músculos del cuerpo y, en ocasiones, sobre la superficie del cuero cabelludo. Durante la exploración se le solicitará que permanezca sentada/o o tumbada/o y que adopte distintas posturas o realice movimientos sencillos. Todo este procedimiento será realizado y vigilado por un médico especialista.

TIEMPO: La duración del registro es variable, aunque en la mayor parte de los casos es prolongada, entre 1 y 2 horas en total. Es necesario, por tanto, plantearse con paciencia y prever en la agenda la ausencia de otros compromisos en las horas inmediatas.

NOTA: La prueba es completamente indolora y no se ha descrito ningún tipo de contraindicación o efecto secundario.

SI TIENE ALGUNA DUDA, PREGUNTE AL PERSONAL SANITARIO

FECHA DE LA EXPLORACIÓN: _____ de _____ a las _____ horas

En caso de no poder acudir al servicio en la fecha indicada, le rogamos que nos lo comunique lo antes posible. El INFORME de la prueba se enviará directamente a la consulta, en el caso de que le estén atendiendo en las Consultas Externas de este Hospital. Si le están atendiendo en algún Ambulatorio o Centro de Salud, puede pasar a recogerlo a partir de la semana siguiente, de lunes a viernes y en horario de mañana.

AUTORIZACIÓN

El abajo firmante, _____, autorizo al equipo médico del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario “La Paz” a utilizar las informaciones recogidas durante el registro video-EEG.

Estos datos quedarán estrictamente anónimos y tienen por objeto la enseñanza y la investigación.

Esta decisión puede ser modificada en cualquier momento.

Madrid, _____ de _____ de _____

Firma

Fecha

Nombre y Apellidos

Edad

Número historia

Dirección

Número temblor

Procedencia

Teléfono

ANAMNESIS

Comienzo

Secuencia y extensión topográfica e intensidad

Historia familiar

Sensibilidad al alcohol

Enfermedades asociadas

Medicación

Retirada de la medicación para la prueba

Abuso de drogas

INSPECCIÓN

TOPOGRAFÍA

CABEZA: Barbilla, Cara, Lengua, Paladar, Cefálico

MMSS: Hombro, Codo, Muñeca, Dedos

TRONCO

MMII: Cadera, Rodilla, Tobillo, Dedos

ACTIVACION

En reposo

De acción

Postural

Independiente de la
posición

Específico de la posición

Cinético

Inespecífico

Intencional

Task-specific

Isométrico

AFECTACIÓN DE LA VIDA DIARIA

1 No afectada

2 Leve

3 Moderada

4 Severa

Escritura

Comida

Aseo

Bipedestación

Marcha

AFECTACIÓN PSICOSOCIAL

1 No afectación

2 Leve preocupación/molestia

3 Incomodidad manifiesta soportable

4 Muy afectado

FRECUENCIA

Baja (< 4 Hz)

Media (4-7Hz)

Alta (>7 Hz)

AMPLITUD (WS)

0 1 2 3

EXPLORACIÓN FÍSICA

Acinesia

Tono (Froments, CoActivación)

Anomalías Posturales

Distonía

Signos cerebelosos

Signos piramidales

Signos neuropáticos

Signos sistémicos

Marcha y bipedestación.

